

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



**USO DE MÉTODOS RADIOGRÁFICOS QUANTITATIVOS PARA DETECÇÃO DE DOENÇA
CARDÍACA EM GATOS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

SARA HELENA CABRAL SILVA

ORIENTADOR:
Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2020

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



**USO DE MÉTODOS RADIOGRÁFICOS QUANTITATIVOS PARA DETEÇÃO DE DOENÇA
CARDÍACA EM GATOS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

SARA HELENA CABRAL SILVA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI PRESIDENTE:

Doutor António José de Almeida Ferreira
VOGAIS:

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís
Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

ORIENTADOR:

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

Anexo 3 – DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Nome: Dra. Helena Cabral Silva.

Título da Tese ou Dissertação:

Uso de Métodos Radiográficos Quantitativos para Detecção de Doença Óssea em
Gatos: um Estudo Retrospectivo.

Designação do curso de Mestrado ou de Doutoramento:

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária.

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

☒ Clínica

☐ Produção Animal e Segurança Alimentar

☐ Morfologia e Função

☐ Sanidade Animal

Declaro sob compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

1. ☒ Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
2. ☐ Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de ☐ 6 meses, ☐ 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três, retirando as que não interessam):

1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
2. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
3. NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, ____ de ____ de 20____

(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Assinatura: _____

Agradecimentos

Esta tese é dedicada à minha família, em particular para os meus pais, Helena e Paulo, e irmã Susana, por todo o suporte, convicção, carinho, amor incondicional e confiança que me transmitiram sempre. São as pessoas mais corajosas, íntegras, honestas e amáveis que conheço. Espero um dia vir a desenvolver grande parte das vossas qualidades. Obrigada por me aturarem, amo-vos muito.

A todos os animais que passaram pela minha vida e tornaram a minha infância, juventude e vida adulta mais colorida, foram companheiros de guerra e aventuras. Sou grata por tudo aquilo que me deram desprovido de interesse e cheio de verdade. São grande parte do motivo que me levou a escolher esta nobre profissão. Estando ou não ainda na minha vida sabem que têm todos um lugar muito especial no meu coração. Obrigado hamster cujo nome era demasiado criança para lembrar, Nita, Doce, Jervásio, Jonny Bigodes, Luna, Kira, Becas, Alice, Puma (Badada).

Todos fizeram de mim a mulher que me tornei hoje, com as crenças que tenho e certa de um futuro que seguramente implicará novos desafios, mas contando sempre com o vosso apoio nos bons e maus momentos.

Queria ainda expressar a minha gratidão a amigos e a todas aquelas pessoas maravilhosas que passaram na minha vida, e mesmo aquelas que não soube no momento apreciar, mas que me aportaram algo que carrego na minha bagagem de vivências, guiando-me para o meu destino. Para este trabalho, em particular, gostaria de deixar o meu obrigado a todos os meus professores, maestros, colegas, médicos veterinários, enfermeiros, auxiliares, investigadores, funcionários de muitas outras valências que passaram pela minha vida e aportaram algo que lembrarei na vida profissional e pessoal futuras.

Em especial, estou grata ao meu orientador por aceitar apoiar-me nesta jornada, ouvir as minhas propostas, dúvidas, e pela disponibilidade que sempre teve.

Agradeço ainda às minhas amigas e colegas nesta aventura, Nathalya, Catarina, Cláudia, Soraia, Mafalda, Patrícia pelo carinho, estima, companheirismo e toda a ajuda que ofereceram sempre com um sorriso na cara. Muito obrigado pela vossa amizade.

Por fim, agradeço a Deus tudo aquilo que me dá, e por estar sempre comigo na busca incansável pelo significado da existência que é a vida.

Existem anjos na Terra, aqueles capazes de voar sem asas.

Autor desconhecido

Resumo

O exame radiográfico cardíaco, compreende uma avaliação qualitativa e quantitativa da silhueta cardíaca, vasos principais, pulmonares, e possíveis acumulações de fluido secundárias a congestão. O objetivo deste estudo retrospectivo é determinar a capacidade diagnóstica de diferentes Índices radiográficos na detecção de doença cardíaca (DC) felina. Como tal, selecionou-se uma amostra de 31 gatos, 10 normais (50% de cada género) e 21 com DC (62% machos, 38% fêmeas). No grupo de DC, criaram-se três subgrupos: DC com e sem dilatação do átrio esquerdo (DAE), e DC com envolvimento do coração direito, cada um destes detendo 10, 11 e 9 felinos, respetivamente. O subgrupo de DC com DAE foi novamente dividido em três graus de dilatação mediante o rácio AE/Ao, baseado na ecocardiografia: Ligeira (L) superior a 1,5, Moderada (M) entre 1,5 e 2, e Grave (S) maior que 2. Utilizou-se a projeção Laterolateral, efetuando-se as medições necessárias aos seguintes Índices Radiográficos: L; C; VHS; C x L; C x L/ S4; C x L/ T4; (C + L)/S4, onde L representa a largura da silhueta cardíaca, e C o comprimento; S4 e T4 o comprimento da quarta estérnebra e vértebra torácica, respetivamente. Realizaram-se testes de correlação entre DAE e os Índices, e, como objetivo basal, determinou-se o poder diagnóstico de cada um destes Índices na detecção de DC e dos vários subgrupos de DC, comparativamente ao grupo de gatos normais.

Todos os Índices apresentaram correlação significativa ($P < 0,05$) com o rácio AE/Ao, detendo maior associação o C x L/S4 ($p = 0,57$) e (C + L)/S4 ($p = 0,55$). A radiografia revelou maior capacidade diagnóstica na detecção de DC com DAE e DC com envolvimento do coração direito. Na sinalização de DC com DAE o Índice com maior poder diagnóstico foi o VHS (AUC de 0,990) com valores *cutoff* de 8,5v e 8,9v, com sensibilidades e especificidades de 100%-90%, e 90%-100%, respetivamente. Logo de seguida, com AUC de 0,910, surgem o C x L/S4 e o C x L/T4, cujos *cutoff* foram de 16,2 cm e 21,1 cm (sensibilidade de 90%, e especificidade de 100% e 90%, respetivamente). Na identificação de DC com envolvimento direito os Índices com melhor aptidão foram C x L/T4 e C + L/S4 (AUC de 0,844) com *cutoffs* de 20,2 cm e 6,7; e 78%-100%, 78%-80% de sensibilidade-especificidade, respetivamente. Os novos Índices possuem melhor poder diagnóstico face ao VHS na detecção de DC com envolvimento direito, e DC sem DAE. Estes poderão ser aplicados como complemento ao VHS, frequentemente empregue na prática clínica, na tentativa de melhorar a informação diagnóstica obtida, particularmente nos casos sem DAE associada (embora com baixa capacidade), ou na DC com envolvimento direito, onde, superados os *cutoffs* obtidos, poderá alertar para uma análise mais detalhada do lado direito na ecocardiografia, ou de causas para esta alteração na radiografia. Contudo, apesar da radiografia constituir uma boa ferramenta inicial de *screening*/rastreo, exclusão de diferenciais e acompanhamento, a ecocardiografia continua a ser o *gold standard* na confirmação e caracterização do tipo de DC felina.

Palavras-chave: Radiografia, Doença Cardíaca, Índices Radiográficos, Gatos, Diagnóstico.

Abstract

The cardiac radiographic exam includes a qualitative and quantitative evaluation of the cardiac silhouette, great vessels, pulmonary vessels, and possible accumulation of fluid secondary to congestion. The objective of this retrospective study is to assess the diagnostic capacity of different radiographic Indexes in the detection of feline heart disease (HD). As such, a sample of 31 cats, 10 normal (50% of each gender) and 21 with HD (62% male, 38% female) was selected. In the group of HD three subgroups were created: HD with and without left atrial dilation (LAD), HD with involvement of right heart, each one of these containing 10, 11 and 9 felines, respectively. The subgroup of HD with LAD was again divided in three degrees of dilation according to the ratio LA/Ao, based on echocardiography: Mild (L) greater than 1,5, Moderate (M) between 1,5 and 2, and Severe (S) bigger than 2. The Laterolateral projection was used, having taken place the measures necessary to the following radiographic Indexes: L; C; VHS; C x L; C x L/ S4; C x L/ T4; (C + L)/S4, where L represents the width of the cardiac silhouette, and C the length; S4 and T4 the length of the fourth sternnebra and thoracic vertebra, respectively. Correlation tests were performed between LAD and the Indexes, and, being the baseline objective, the diagnostic acuity of each of these Indexes was determined in the detection of HD and of the various subgroups of HD, comparing to the group of normal cats.

All the Indexes presented significant correlation ($P < 0,05$) with the ratio LA/Ao, having greater association the C x L/S4 ($p = 0,57$) and (C + L)/S4 ($p = 0,55$). The radiography revealed better diagnostic capacity in the detection of HD with LAD and HD with right heart involvement. In signaling HD with LAD, the VHS was the Index with bigger diagnostic power (AUC of 0,990), with cutoff values of 8,5v and 8,9v, with sensitivities and specificities of 100%-90%, and 90%-100%, respectively. Right after, with AUC of 0,910, appear the C x L/S4 and the C x L/T4, whose cutoff were 16,2 cm and 21,1 cm (sensitivity of 90%, and specificity of 100% and 90%, respectively). In the identification of HD with right heart involvement the Indexes that showed best acuity were C x L/T4 and C + L/S4 (AUC of 0,844) with cutoffs of 20,2 cm and 6,7; and 78%-100%, 78%-80% of sensitivity-specificity, respectively. The new Indexes possess better diagnostic power compared to the VHS in detecting HD with right heart involvement, and HD without LAD. These could be applied as a complement to VHS, frequently employed in clinical practice, as an attempt to improve the diagnostic information obtained, particularly in cases without LAD associated (though with low capacity), or in HD with right heart involvement, where, once surpassed the obtained cutoffs, could be useful to alert for a more detailed analysis of the right side in echocardiography or to causes for this alteration in the radiography. However, despite radiography being a good initial tool for screening, exclusion of differentials and monitoring, the ecocardiography still stands as the gold standard for confirmation and characterization of the feline HD type.

Key-words: Radiography, Heart Disease, Radiographic Indexes, Cats, Diagnosis.

Índice Geral

1. Nota Introdutória (Relatório de Estágio).....	1
2. Revisão Bibliográfica	3
2.1. Anatomia e Histologia Cardíacas	3
2.2. Fisiologia Cardíaca	5
2.2.1. Coração como bomba.....	5
2.2.2. Fases do Ciclo Cardíaco:	5
2.2.3. Controlo do Débito Cardíaco:	6
2.2.4. Pressão Vascular Sistémica e Pulmonar:	7
2.2.5. Controlo Neuro-hormonal da Pressão e Volume Sanguíneos:	8
2.3. Doença Cardíaca e Insuficiência Cardíaca	9
2.4. Remodelação Cardíaca	10
2.5. Medição de Remodelação e Doença Cardíaca	17
2.6. Progressão da Doença Cardíaca para Insuficiência Cardíaca: Mecanismos de Compensação Neuro-hormonais	19
2.6.1. Sistema Nervoso Simpático:.....	19
2.6.2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):	20
2.6.3. Péptidos Natriuréticos:	21
2.6.4. Vasopressina Arginina/ Hormona Antidiurética (ADH):.....	22
2.6.5. Endotelina:	22
2.6.6. Óxido Nítrico e Adrenomedulina:	23
2.6.7. Citoquinas e Sinalização por Integrinas:	23
2.6.8. Mecanismos Neuro-Hormonais e Vascularização:	24
2.7. Mecanismos patológicos e tipos de Insuficiência Cardíaca	24
2.8. Radiografia Torácica	24
2.8.1. Projeções radiográficas, posicionamento e limitações:	24
2.8.2. Anatomia Normal do Coração e Vasos Pulmonares:	26
2.8.2.1. Projeção LL:	26
2.8.2.2. Projeções DV/VD:.....	27
2.8.3. Anatomia Patológica do Coração e Vasos Pulmonares:	28
2.8.3.1. Aumento do AE:.....	28
2.8.3.2. Aumento do VE:.....	28
2.8.3.3. Aumento do AD:.....	28
2.8.3.4. Aumento do VD:.....	28
2.8.3.5. Aumento da VCCa:	29
2.8.3.6. Aumento da Aorta:	29
2.8.3.7. Aumento da Artéria Pulmonar Principal:	29

2.8.3.8. Alterações da Vascularização Pulmonar:.....	29
2.8.3.9. Sinais radiográficos de IC:.....	30
2.8.3.9.1. IC esquerda:	30
2.8.3.9.2. IC direita:	30
2.8.3.10. Coração de Valentim e Microcardia:	31
3. Investigação Uso de Métodos Radiográficos Quantitativos Para Detecção De Doença Cardíaca Em Gatos: Um Estudo Retrospectivo	32
3.1. Introdução	32
3.1.1. Doença Cardíaca Felina e Radiografia	32
3.1.2. Sinais Clínicos	38
3.1.3. Medições Radiográficas	38
3.1.4. Objectivo	41
3.2. Materiais e Métodos	41
3.2.1. Amostra.....	41
3.2.2. Critérios de inclusão	41
3.2.3. Critérios de exclusão	41
3.2.4. Medições Radiográficas	42
3.2.5. Análise Estatística	43
3.3. Resultados	44
3.3.1. Caracterização da amostra	44
3.3.2. Análise dos diferentes Índices Radiográficos Cardíacos.....	46
3.3.3. Associação entre os diferentes Índices Radiográficos e DAE.....	50
3.3.4. Curva ROC e AUC para os diferentes Índices Radiográficos	51
3.3.4.1. Distinção entre gatos saudáveis e gatos com DC	51
3.3.4.2. Distinção entre gatos saudáveis e gatos com DC sem DAE.....	53
3.3.4.3. Distinção entre gatos saudáveis e gatos com DC associada a DAE	55
3.3.4.4. Distinção entre gatos saudáveis e gatos com DC associada a envolvimento do coração direito	57
3.4. Discussão	59
4. Conclusão	67
5. Bibliografia.....	69
6. Anexos	76
6.1. Anexo 1 – Caracterização da Amostra de gatos obtida	76
6.2. Anexo 2 - Medições Radiográficas efetuadas	78

Índice de Figuras

Figura 1 – Radiografia LL com visualização e medições efetuadas através do programa *RadiAnt DICOM Viewer®* (original)

Figura 2 – Diagramas de caixa de análise comparativa dos Índices radiográficos, entre Doentes Cardíacos e Normais, e entre Doentes Cardíacos com diferentes graus de dilatação atrial esquerda (DC sem DAE, DAE L, DAE M a S) e Normais (N)

Figura 3 – Diagramas de caixa de análise comparativa dos Índices radiográficos entre Doentes Cardíacos com envolvimento do coração direito (Dcdta) e Normais (N)

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Duração do estágio (em horas) para cada rotação pelos diferentes serviços hospitalares

Gráfico 2 - Caracterização da amostra de gatos Doentes Cardíacos e Normais face à sua Raça e Sexo

Gráfico 3 - Subdivisão do grupo de gatos com Doença Cardíaca em direita ou esquerda, e, nesta última, nos diferentes graus de DAE

Gráfico 4 - Curva ROC dos vários Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca

Gráfico 5 - Curva ROC dos vários Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca sem DAE

Gráfico 6 - Curva ROC dos vários Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca associada a DAE

Gráfico 7 - Curva ROC dos vários Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca direita ou com associação do coração direito

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Caracterização da amostra de gatos Doentes Cardíacos e Normais, relativamente à Idade e ao Peso

Tabela 2 - Teste de Normalidade (Shapiro-Wilk) e de significância estatística (T-student) relativo às variáveis Peso e Idade

Tabela 3 - Teste de Fisher para análise do Sexo em gatos com Doença Cardíaca comparativamente aos Normais

Tabela 4 - Análise descritiva de cada um dos Índices Cardíacos Radiográficos estudados face aos diferentes grupos de gatos

Tabela 5 - Coeficiente de Correlação de Spearman entre os Índices radiográficos estudados e o rácio AE/Ao

Tabela 6 - Capacidade Diagnóstica dos Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca

Tabela 7 - Capacidade Diagnóstica dos Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca sem dilatação atrial esquerda

Tabela 8 - Capacidade Diagnóstica dos Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca com dilatação atrial esquerda

Tabela 9 - Capacidade Diagnóstica dos Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca direita ou com envolvimento do coração direito

Lista de Abreviaturas e Símbolos

® - Marca Registrada
% - Percentagem
° - Graus
< - Menor
> - Maior
+ - Mais
β – Recetor Beta-adrenérgico
2D – Bidimensional
AD – Átrio Direito
ADH – Hormona Antidiurética
AE – Átrio Esquerdo
AE/Ao – Razão entre o Átrio Esquerdo e Aorta
ACE – Enzima Conversora da Angiotensina
ANOVA – *One Way Analysis of Variance*
ANP – Péptido Natriurético Atrial
AP – Artéria Pulmonar
ARVC – Cardiomiopatia Ventricular Arritmogénica
ATE – Tromboembolismo Arterial
ATP – Adenosina Trifosfato
AUC – *Area Under the Curve*
AV – Atrioventricular
BNP – Péptido Natriurético Cerebral
C – Comprimento
Ca – Cálcio
CC – Condição Corporal
Cm – Centímetros
Cm² – Centímetros quadrados
CM – Cardiomiopatia
CMD – Cardiomiopatia Dilatada
CMH – Cardiomiopatia Hipertrófica
CMHO – Cardiomiopatia Hipertrófica do Tipo Obstrutivo
CMR – Cardiomiopatia Restritiva
CNP – Péptido Natriurético Tipo C
cTn – Troponinas Cardíacas
CTR – *Cardio-Thoracic-Rate*

DAE - Dilatação Atrial Esquerda
DC – Doença Cardíaca
DSV – Defeito Septal Ventricular
Dta – Direita
DV – Dorsoventral
EA – Estenose Aórtica
EDV – Volume Diastólico Final
EF% - Fração de Ejeção
eic – Espaços Intercostais
EP – Estenose Pulmonar
EPSS – Separação do Ponto E Mitral ao Septo
ESV – Volume Sistólico Final
ETA/B – Recetores da Endotelina A/B
FA – Fibrilhação Atrial
FC – Frequência Cardíaca
FS% - Fração de Encurtamento
HEV – Hospital Escolar Veterinário
IC – Insuficiência Cardíaca
ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva
Il – Interleucina
K – Potássio
L – Largura
LA-VHS – *Vertebral Heart Score* do Átrio Esquerdo
L – Ligeira
LL – Laterolateral
Na – Sódio
NE – Norepinefrina
M – Moderada
M_{1/2/3} – Recetor Muscarínico 1/2/3
MAPKs – Proteína-Quimases Ativadas por Mitógenos
mmHg – Milímetros de Mercúrio
MMP – Metaloproteinases
NLR – *Negative Likelihood Ratio*
NO – Óxido Nítrico
NPR – Recetor dos Péptidos Natriuréticos
NT-pró-BNP- Pró-Péptido Natriurético Cerebral N-terminal
P – Valor P

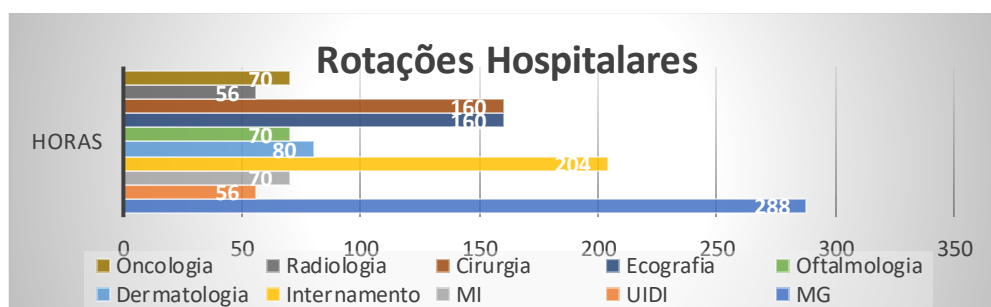
PA – Potencial de Ação
PDA – Persistência do Ducto Arterioso
PKA – Proteína Quinase A
PLR – *Positive Likelihood Ratio*
RM – Regurgitação Mitral
RMN – Ressonância Magnética Nuclear
ROC – *Receiver Operator Characteristics*
ROS – Espécies Reativas de Oxigênio
RS – Retículo Sarcoplasmático
RTP – Resistência Total Periférica
RVOTO – Obstrução da Via de Saída Ventricular Direita
RVP – Resistência Vascular Periférica
RVPu- Resistência Vascular Pulmonar
S – Grave
SA – Sinoatrial
SAM – Movimento Sistólico Anterior
SERCA – ATPase do Cálcio do Retículo Sarcoplasmático ou Endoplasmática
SIV – Septo Interventricular
SNP – Sistema Nervoso Parassimpático
SNS – Sistema Nervoso Simpático
SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TC – Tomografia Axial Computorizada
TGF – Fator de Crescimento Tecidual
TIMP – Inibidor Tecidual das Metaloproteinases
TNF – Fator de Necrose Tumoral
UCM – Cardiomiopatia Não Classificada
v – Vértebras
VCCa – Veia Cava Caudal
VD – Ventrículo Direito
VD – Ventrodorsal
VE – Ventrículo Esquerdo
VHS – *Vertebral Heart Score*
VP – Veia Pulmonar
VPC – Complexos Ventriculares Prematuros

1. Nota Introdutória (Relatório de Estágio)

O Estágio Curricular realizou-se no Hospital Escolar Veterinário (HEV) da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa. O mesmo encontra-se em funcionamento permanente, estando em regime de urgências de segunda a sexta a partir das 08:30 horas, aos sábados após as 17:00 horas, e aos domingos e feriados. O restante horário encontra-se disponível para marcações ou consultas não marcadas, a partir das 08:00 horas durante a semana, e das 09:00 horas aos sábados. Dentro da clínica de animais de companhia são ofertados os seguintes serviços: consultas de Medicina Geral (MG), Medicina Interna (MI), Exóticos, Dermatologia, Cardiologia, Nutrição, Ortopedia, Internamento, Enfermagem, Oftalmologia, Oncologia, Unidade de Isolamento e Doenças Infecciosas (UIDI), Reprodução, Comportamento Animal, Cirurgia (tecidos moles, cardiotorácica, maxilofacial, ortopédica, odontologia-dentisteria). Bem como diversos meios de diagnóstico complementares, incluindo Imagiologia (Ecografia Abdominal e Ecocardiografia, Radiografia, Tomografia Axial Computorizada), Endoscopia, e laboratórios especializados de Parasitologia, Bacteriologia, Virologia, Genética, Histopatologia e Anatomia Patológica, Toxicologia, Análises Clínicas.

O Estágio teve início no dia 2 de setembro, tendo terminado a 28 de fevereiro, cumprindo a duração de 6 meses, e, assim, o requisito de um mínimo de 500 horas, tendo sido efetuadas um total de 1214 horas. Assim sendo, durante o estágio tornou-se possível fazer um plano de rotações semanais que permitissem experienciar cada um dos serviços disponíveis, com diferentes durações, como representado no **Gráfico 1** abaixo.

Gráfico 1: Duração do estágio (em horas) para cada rotação pelos diferentes serviços hospitalares.



MI- Medicina Interna, UIDI- Unidade de Isolamento e Doenças Infecciosas, MG- Medicina Geral.

Dentro da categoria de Medicina Geral incluem-se ainda as consultas de Nutrição e Exóticos, e na Ecografia, incluem-se as modalidades abdominal, cardíaca e reprodutiva. Na grande maioria das rotações os turnos foram compostos de 8 horas. Com exceção dos serviços de Internamento, no qual cada rotação durou 12 horas, as quais consistiram de 8 dias e 9 noites.

No geral, foi uma experiência bastante enriquecedora, onde cada área aportou novos conhecimentos e oportunidades distintas. A Medicina Geral permitiu o ganho de

conhecimentos e experiência no âmbito das consultas de urgência, de seguimento, de segunda opinião ou de primeira vez, abordando desde profilaxia e prevenção, a doenças dos vários órgãos e sistemas, a acompanhamento do doente crónico, de maneio comportamental e de carácter informativo, ou rastreio. Adicionalmente, houve bastante contacto com urgências, tornando possível adquirir alguma prática no maneio rápido e eficiente destas, com especial relevância, dada a sua maior casuística, para o tratamento de choque, estados convulsivos, piómetra, agudização da Doença Renal ou Cardíaca, golpe de calor em braquicéfalos, pacientes politraumatizados, entre outros. Por outro lado, as consultas de especialidade, constituíram, na grande maioria, casos referenciados, permitindo um conhecimento bastante mais aprofundado das matérias subjacentes a cada uma delas. Inclusivamente tornou possível assistir a alguns casos com menor frequência na prática clínica, ou mais específicos, como o Lupus discóide em Dermatologia; exame ecográfico de animais reprodutores, partos distócicos em Reprodução; hiperaldosteronismo e feocromocitoma em MI; torção lobar pulmonar, TPLO (osteotomia e nivelamento do *plateau* tibial), lateralização da laringe, biópsia hepática e pancreática, traqueostomia em cirurgia, facoemulsificação do cristalino e enucleação do globo ocular em tartaruga em cirurgia oftalmológica; citologia renal, de linfonodos, hepática em Ecografia; leptospirose e infeção por bactérias multirresistentes em UIDI; tumores nasais em Oncologia; catarata diabética em Oftalmologia; bloqueio atrioventricular em Cardiologia; entre muitas outras. Além de tudo isto, foi possível realizar, auxiliar ou assistir a vários testes de diagnóstico, monitorização, tratamentos ou procedimentos característicos de cada uma das rotações, como citologias, esfregaços, endoscopias, sedações, anestésias, fluoroscopias, ajudante de cirurgião, posicionamentos radiográficos e para TC (Tomografia Axial Computorizada), injeção de contraste, administração de medicação e fluidoterapia, realização de pensos, enemas, sendo estes apenas alguns exemplos. Tornou-se exequível ainda o contacto com variadas espécies para além do cão e gato, desde répteis, lagomorfos, aves ou outros mamíferos domésticos no âmbito da Clínica de Exóticos, Cirurgia ou Internamento. Adicionalmente, pude assistir a ações de formação variadas: pensos, odontologia, maneio de urgências, doença respiratória, e ainda seminários de apresentação de medicamentos veterinários.

O ambiente no HEV prima por uma equipa multidisciplinar, moderna e proactiva, em constante atualização e formação, proporcionando o melhor cuidado possível aos seus pacientes. Associa-se ainda um forte apoio académico, com íntima cooperação entre prática, investigação, e ensino, incentivando a colaboração em diferentes áreas e desenvolvendo competências individuais, reforçando a autonomia dos estagiários e alunos. Para além disso, a existência de uma vasta equipa de laboratório com equipamento especializado, protocolos padronizados e atualizados, proporciona maior eficiência na abordagem diagnóstica, possibilitando melhor acompanhamento dos casos clínicos durante o estágio.

2. Revisão Bibliográfica

2.1. Anatomia e Histologia Cardíacas

O coração encontra-se no mediastino médio, com 60% do volume à esquerda do plano medial, entre a 3ª e 6ª costelas, indo até à 7ª no gato. Num coração saudável os miócitos ocupam cerca de um terço do componente celular e três quartos do volume total, com matriz extracelular rica em colagénio (maioritariamente tipo I e III, produzido por fibroblastos), bem como por proteoglicanos, proteases e péptidos de sinalização. Todos nutridos por uma vasta rede de vasos coronários. (König and Liebich 2014, Ettinger et al. 2017)

Os dois átrios são visíveis do lado esquerdo, com a artéria pulmonar (AP) entre eles, e o arco aórtico projetando-se caudalmente, estando alinhados com os músculos pectíneos. A separação entre os átrios e ventrículos ocorre pelo sulco coronário a rodear parcialmente o coração, exceto ao nível do *conus arteriosus* (prolongamento da via de saída ventricular direita para a AP principal), e entre ventrículos pelo sulco interventricular. Os ventrículos encontram-se separados pelo septo interventricular (SIV), assim como os átrios pelo septo interatrial. O sangue venoso da circulação pulmonar entra no átrio esquerdo (AE) através de 4 veias pulmonares, e o da circulação sistémica entra no átrio direito (AD) pelas veias cavas caudal e cranial. As válvulas atrioventriculares separam os átrios dos ventrículos, a mitral à esquerda (bicúspide), e tricúspide à direita. Estas estão fixas à parede ventricular pelas cordas tendinosas e músculos papilares, os quais relaxam aquando da sua abertura (diástole), e contraem durante a sístole, tensionando as valvas AV, e, por conseguinte, as cordas tendinosas, que impedem o prolapso das valvas para o átrio. As válvulas semilunares aórtica e pulmonar são compostas por três folhetos com forma de crescente, separando os ventrículos das artérias principais. O ventrículo esquerdo (VE) forma o ápex cardíaco, possuindo maior espessura que o ventrículo direito (VD), devido à diferença de pressões que devem suportar mediante a circulação que irrigam (pulmonar com menor resistência vascular). A circulação coronária irriga o miocárdio, tendo origem na base da aorta e rodeando o coração ao longo do sulco AV, onde a artéria coronária esquerda bifurca na artéria interventricular anterior (no sulco interventricular anterior, irriga o SIV e paredes ventrais dos ventrículos), e artéria circunflexa (irriga o AE e parte dorsal dos ventrículos). Também a coronária direita diverge na artéria marginal (irriga a lateral direita cardíaca), e artéria interventricular posterior, até ao ápex (irriga as paredes posteriores ventriculares). O seio coronário drena o sangue proveniente do miocárdio. A parede cardíaca contém 3 camadas distintas, nomeadamente, da periferia para o centro, o epicárdio ou folheto visceral pericárdico, miocárdio e endocárdio, contínuo com o endotélio vascular dos grandes vasos. Adicionalmente, o coração abrange um esqueleto fibroso que forma um elo de ligação com as válvulas cardíacas, rodeando-as, e separa a condução elétrica entre átrios e ventrículos. O miocárdio consiste em músculo

estriado cardíaco, involuntário, com fibras mais curtas e menos circulares que as esqueléticas, contendo mais mitocôndrias. O sarcômero constitui a unidade contrátil das fibras musculares, unidas por discos intercalados (espessamento do sarcolema), os quais possuem *gap junctions* que asseguram a passagem dos potenciais de ação (PA) entre as fibras, e desmossomas, que mantêm as fibras coesas durante o ciclo cardíaco. As *gap junctions* permitem que as fibras cardíacas funcionem como um sincício (átrios contraem em conjunto, bem como os ventrículos). Dentro da componente muscular, caminhando do sentido macro- para microscópico, são discerníveis fibras musculares que englobam, dentro dos miócitos, as miofibrilas, formadas pelo conjunto de sarcômeros. Todos estes componentes estão organizados pelo colagénio, de modo a unir miofibrilas numa rede entrelaçada que facilita a transmissão de forças. Esta rede compõe-se pelo Endomísio, uma fina camada de tecido conjuntivo proveniente do perimísio, que rodeia cada fibra, unindo-as a capilares circundantes. Segue-se o Perimísio, que liga grupos de miócitos adjacentes e conecta grupos de músculos a partir do Epimísio. O Epimísio inclui os dois últimos, envolvendo todo o músculo cardíaco, compondo epicárdio e endocárdio. (Junqueira and Carneiro 2013, Akers and Denbow 2013)

O Sistema de Condução Cardíaco tem início por células pacemaker, capazes de gerar PAs de forma autónoma (fibras autorrítmicas), sem inervação externa, marcando o ritmo cardíaco. Este Sistema consiste em fibras musculares especializadas, permissoras da passagem do estímulo elétrico através do coração. Assim sendo, o estímulo inicial gera-se via células pacemaker presentes no nodo Sinoatrial (SA), localizado no AD junto à entrada da Veia Cava Caudal (VCCa), estabelecendo o ritmo cardíaco (por ser o mais rápido, marca o passo). No entanto, o nodo SA pode ser estimulado ou inibido mediante ação neuro-hormonal: Sistema Nervoso Simpático (SNS), Parassimpático (SNP) ou adrenais. O nodo SA transmite o PA às fibras cardíacas atriais (via *gap junctions*), até alcançar o nodo Atrioventricular (AV), situado na porção inferior do septo interatrial, pós-tricúspide. Este atrasa a transição do impulso dos átrios para os ventrículos (com menos *gap junctions*), garantindo que o sangue atrial usufruiu de tempo para passagem aos ventrículos antes da sístole. O nodo AV consiste na única via de acesso para os ventrículos, uma vez que entre estes e os átrios existe a separação fibrosa, integrante do esqueleto fibroso, desprovida de *gap junctions*. Atravessado este nodo, o impulso passa para o feixe AV ou de His (no SIV superior), o qual se ramifica no ramo esquerdo e direito ao longo do SIV, em direção ao ápex cardíaco, passando, entretanto, a comunicar com as fibras de Purkinje. Estas alcançam o ápex e dirigem-se pelas paredes ventriculares em direção aos átrios, suprimindo os ventrículos e músculos papilares. (Junqueira and Carneiro 2013; Akers and Denbow 2013)

O pericárdio contém uma componente fibrosa, inelástica de tecido conjuntivo denso, ligando-se ao diafragma e tecido conjuntivo que rodeia os grandes vasos à saída do coração. Inclui ainda pericárdio seroso com as camadas visceral/epicárdio e parietal (reveste o interior

do pericárdio fibroso). Entre ambas existe um pequeno volume de fluido pericárdico, permitindo o seu deslizamento durante o batimento cardíaco. (Akers and Denbow 2013)

A contração cardíaca fundamenta-se na passagem do PA entre fibras musculares vizinhas, ocorrendo despolarização com entrada rápida de sódio (Na) por canais de Na rápidos que, ao fecharem, abrem canais de cálcio (Ca) no sarcolema e Retículo Sarcoplasmático (RS) com entrada de Ca no espaço intracelular. A repolarização ocorre com a entrada de potássio (K). Seque-se um período refratário, impedindo nova contração num período demasiado curto. O aumento de Ca intracelular, permite que este ligue à troponina, movendo-a para exposição dos locais de ligação de actina à miosina. A obtenção de energia no miocárdio depende quase exclusivamente do metabolismo aeróbio, justificando a grande dependência de oxigénio. A adenosina trifosfato (ATP) obtém-se mediante oxidação de ácidos gordos, glucose, ácido láctico, aminoácidos, corpos cetónicos, e fosfocreatina (reservatório energético; marcador inespecífico de lesão muscular). (Cunningham and Klein 2007)

2.2. Fisiologia Cardíaca

2.2.1. Coração como bomba

Cada ciclo cardíaco pressupõe um batimento cardíaco, englobando uma diástole, com enchimento ventricular a partir dos átrios contendo sangue da circulação pulmonar à esquerda, e da sistémica à direita, seguida de uma sístole, com ejeção do sangue ventricular para a circulação sistémica (do VE), ou pulmonar (do VD). No final da sístole, os ventrículos ficam sempre com parte do volume sanguíneo existente no final da diástole, o volume sistólico final. O volume que abandona o coração na sístole designa-se volume de ejeção (diferença entre volume diastólico final e sistólico final), e a fração de ejeção representa o rácio Volume de ejeção/Volume final diastólico. (Cunningham and Klein 2007)

2.2.2. Fases do Ciclo Cardíaco:

Na Sístole, o aumento de pressão inicial causa o fecho da válvula AV e abertura da semilunar, consistindo na fase de contração isovolumétrica. Imediatamente após abertura da válvula semilunar, ocorre a fase rápida de ejeção, já que a pressão ventricular excede a aórtica/pulmonar. Esta torna-se progressivamente mais lenta à medida que as pressões se vão igualando, até que pare a ejeção, havendo mesmo um curtíssimo período no final da sístole em que chega a suceder fluxo retrógrado da aorta/pulmonar para o VE/VD, o qual gera o fecho das semilunares. Assim, inicia-se nova Diástole, passando primeiro pela fase de relaxamento isovolumétrico, onde o miocárdio relaxa, diminuindo a pressão ventricular, o que permite a abertura da válvula AV, ao descer abaixo da pressão atrial. Com esta abertura inicia-se a fase de enchimento rápida, seguida pela fase de enchimento lento/*diástasis*, à medida que a diferença de pressões se vai equilibrando entre átrio e ventrículo. Esta etapa de enchimento lento termina quando o nodo SA lança novo impulso nervoso com contração atrial,

surgindo a fase ativa de enchimento final. No exercício, a contração atrial assume um papel mais importante contribuindo com maior volume, visto que a frequência cardíaca (FC) elevada implica menor tempo diastólico. O mesmo sucede na estenose mitral, impeditiva de enchimento maior no começo diastólico. Após esta, o átrio começa a relaxar, diminuindo a pressão ligeiramente, com curto fluxo momentâneo de retorno ao átrio na contração sistólica inicial, causando fecho AV, e nova sístole. (Cunningham and Klein 2007, Acierno et al. 2018)

2.2.3. Controle do Débito Cardíaco:

O volume ejetado num minuto designa-se por Débito Cardíaco, isto é, a FC multiplicada pelo Volume de ejeção. Como tal, pode ser influenciado pelo Sistema Nervoso Autónomo, modulando a contratilidade (SNS) e a FC (SNS e SNP), pela *compliance* ventricular, volémia e pressões venosas e arteriais. O volume de ejeção depende do volume diastólico ventricular final (EDV), cujo aumento incrementa o volume de ejeção até certo ponto. O EDV condiciona a geometria da câmara ventricular e aumenta o estiramento das fibras musculares, causando maior libertação de Ca do RS na próxima sístole, fortalecendo a contratilidade. Assim, o EDV sobe com a pré-carga, ou seja, com a pressão no final da diástole, quase idêntica à pressão venosa (pulmonar ou sistémica). Atinge-se um limite de elasticidade ventricular quando a pré-carga excede um dado EDV, não sendo possível subir mais o volume ventricular. Estas interações descrevem as forças de Starling no coração, onde o estiramento cardíaco determinado pela pré-carga, dita o volume de ejeção. Estas encarregam-se de manter os volumes de ejeção balanceados entre VD e VE, evitando fenómenos congestivos pulmonares ou sistémicos. Além da pré-carga, também a *compliance* ventricular diastólica regula o EDV, consistindo na facilidade de estiramento ventricular (oposto de rigidez), representada pelo declive da relação entre a pressão e o EDV, para qualquer nível de pré-carga. Quanto maior este declive menor será a *compliance* ventricular, já naturalmente comprometida num doente cardíaco, visto variar mediante as características da parede (espessura e tecido) e câmara (volume e geometria). A *compliance* nos gatos diminui com pré-cargas/pressões finais diastólicas acima de 10-15 mmHg no VD, gerando derrame pleural ou ascite, e acima de 25 mmHg no VE, causando edema pulmonar. Isto resulta do tecido conjuntivo inelástico cardíaco, que impede o aumento do volume ventricular acima destes valores. No paciente cardíaco, com parede alterada, a *compliance* estará ainda mais comprometida, havendo menor incremento do volume ventricular com a subida da pré-carga, sendo necessária pré-carga acima do normal para manter o mesmo EDV com volume de ejeção adequado. Por último, o EDV interliga-se com a FC, visto esta ditar o tempo disponível para diástole. Assim, correlacionam-se inversamente, onde o aumento exagerado da FC pode causar redução do EDV e volume de ejeção, caso não exista resposta compensatória do SNS. (Cunningham and Klein 2007, Côte et al. 2011, Ettinger et al. 2017)

A contratilidade miocárdica (capacidade de bombeamento), representa outro parâmetro importante na doença cardíaca (DC). Subida da contratilidade implica maior volume ejetado e, portanto, descida do volume sistólico final (ESV). Esta aumenta mediante estimulação beta-adrenérgica simpática (NE) ou adrenal (epinefrina, NE) do miocárdio. Estes estímulos causam influxo de Ca, gerando maior força e rapidez de contração. Pelo contrário, um decréscimo do tônus simpático diminui a contratilidade, reduzindo o volume de ejeção e aumentando o ESV. A disfunção miocárdica constitui um dos pilares da Insuficiência Cardíaca (IC) com falha de bombeamento ventricular. Além da contratilidade, o ESV também depende do pós-carga, ou seja, da pressão à saída do ventrículo (tensão sistólica), a qual varia na presença de DC estrutural, hipertensão pulmonar ou sistêmica (RVP, *compliance* arterial), relembrando que a pressão ventricular deve exceder a aórtica/pulmonar para abertura das semilunares. Quanto maior a pós-carga, maior resistência à ejeção ventricular, diminuindo o volume de ejeção. (Côte et al. 2011, Ettinger et al. 2017)

Com base nesta informação, conclui-se que o aumento da FC só resulta na subida do Débito, se o volume de ejeção se mantiver. Contudo, aumentando a FC, o Débito Cardíaco não sobe na mesma proporção que esta, já que o tempo diastólico de enchimento diminui, ou seja, o volume de ejeção reduz. A partir de um dado limite de FC, o volume de ejeção diminui de tal forma que resulta no efeito oposto, com decréscimo do Débito. Este fenómeno é característico das taquiarritmias, causando hipotensão, síncope ou colapso. No caso do exercício este aumento da FC é acompanhado pela subida da contratilidade, devido a ativação do SNS, que garante, neste contexto, o acréscimo do volume de ejeção, diminuindo concomitantemente o tempo sistólico graças à maior contratilidade, restando mais tempo diastólico. Assim, relaxamento e contração são mais rápidos no exercício. Portanto, a ativação simpática, especialmente associada a diminuição do tônus parassimpático, pode aumentar o Débito Cardíaco de forma muito significativa. (Cunningham and Klein 2007)

2.2.4. Pressão Vascular Sistêmica e Pulmonar:

O sangue circula no organismo movido pelas diferenças de pressão promovidas pelo bombeamento cardíaco, sendo os locais de maior quebra de pressão sanguínea aqueles com menor diâmetro ou maior resistência da parede (arteríolas). As veias possuem maior *compliance* que as artérias, pelo que alterações de volume nestas geram efeitos menos notáveis de pressão. Como tal, veias funcionam como um grande reservatório de volume do organismo, e artérias como reservatório de pressão gerada por cada ejeção ventricular. Deste modo, mantém-se o gradiente de pressão devidamente elevado entre ejeções, garantindo uma contínua circulação do sangue. (Cunningham and Klein 2007)

A Resistência Vascular Periférica (RVP) e o Débito Cardíaco são os dois grandes determinantes da Pressão Arterial. A RVP depende diretamente da lei de Poiseuille, a qual justifica a maior resistência com o menor diâmetro, já que esta varia inversamente à quarta

potência do raio. Além de conferirem a maior resistência, as arteríolas podem ajustar o nível de resistência ao fluxo sanguíneo mediante constrição ou dilatação muscular lisa, controlando o suprimento sanguíneo em cada órgão. A resistência de toda a rede sistêmica designa-se por Resistência Total Periférica (RTP), consistindo na razão entre a diferença de pressões da aorta (Paórtica) face à Veia Cava Caudal (VCCa), e o Débito Cardíaco. Como a pressão da VCCa é quase nula, remove-se a mesma da equação ($RTP = Paórtica / Débito Cardíaco$). Assim sendo, a Paórtica consiste no produto da RTP pelo Débito, sendo determinada por estes dois fatores. Exemplificando, no exercício, o Débito aumenta por estimulação simpática e a RTP diminui por vasodilatação (nos músculos esqueléticos), pelo que a Paórtica mantém-se. Na hipovolémia ou hipotensão ocorre decréscimo do Débito. Contudo, o organismo responde com vasoconstrição, contrapondo a queda de pressão arterial, desviando a maioria do sangue para órgãos vitais, com subida da RTP e manutenção da P aórtica. (Cunningham and Klein 2007)

A Circulação Pulmonar tem uma resistência vascular pulmonar (RVPu) muito mais baixa que a RTP. Corresponde à razão entre a diferença de pressões da AP face à da veia pulmonar (VP), e o Débito. Os vasos pulmonares possuem grande *compliance*, onde um pequeno aumento do raio causa importante diminuição da RVPu, permitindo acomodar um grande volume na circulação pulmonar, sem necessidade de grande aumento da pressão arterial pulmonar para tal acontecer. Numa situação patológica com hipóxia pulmonar, por oposição, ocorre vasoconstrição pulmonar, incrementando a RVPu. Assim, torna-se fundamental o aumento concomitante da P arterial pulmonar para manter o fluxo sanguíneo pulmonar. A hipertensão pulmonar resulta precisamente deste aumento, o qual pode, a longo prazo, gerar complicações, como a IC direita. (Cunningham and Klein 2007)

2.2.5. Controlo Neuro-hormonal da Pressão e Volume Sanguíneos:

Os mecanismos de controlo intrínsecos, de atuação local, predominam na regulação do fluxo sanguíneo para os órgãos vitais, e os extrínsecos (controlo neuro-hormonal) para os não vitais, visto suportarem diminuição temporária do suprimento sanguíneo. O miocárdio apresenta-se maioritariamente sob efeito neuro-hormonal, e as coronárias mais sob controlo local. No miocárdio, o SNS aumenta a FC e contratilidade, com subida da taxa metabólica, consumo de oxigénio e energia. Neste sentido, justificam-se mecanismos de controlo metabólicos, que atuam localmente no sentido de aumentar o fluxo sanguíneo coronário, via vasodilatação. Um bom exemplo destes sistemas espelha-se no exercício físico, no qual, para enfrentar a demanda metabólica muscular esquelética e cardíaca, ocorre redirecionamento do fluxo para estes. Contudo, evita-se o decréscimo do Débito com perigo de hipotensão, mediante a vasoconstrição seletiva simultânea de arteríolas que suprem órgãos não vitais, momentaneamente, estimulando mecanismos neuro-hormonais. Estes atuam a partir do momento em que o Débito não garante a Pressão arterial adequada. Esta estimulação neuro-hormonal deriva de sistemas de controlo. Um deles consiste no reflexo baroreceptor arterial,

de ajuste contínuo do Débito e da resistência vascular nos órgãos não vitais, respondendo às medições de P arterial efetuadas por baroreceptores do seio carotídeo e arcoaórtico (sensíveis à distensão secundária à pressão). Em resposta ao decréscimo da P arterial, causam subida do tónus simpático e diminuição do SNP, aumentando o Débito (contratilidade e FC sobem), e vasoconstrição arteriolar de órgãos não vitais (aumento da RTP), restaurando a P arterial. Além deste, coexistem recetores atriais de volume, que atuam em consonância com o reflexo anterior, ajustando a pré-carga cardíaca, por forma a regular a P arterial. Estes localizam-se na parede do AE, sendo também ativados pela distensão (aumento de volume). Assim sendo, são indiretamente sensíveis à volémia sanguínea total. A diminuição da volémia aumenta o tónus simpático e reduz o parassimpático, atuando em sinergia com o reflexo baroreceptor. Ambos têm adicionalmente efeitos como estimulação da sede a nível hipotalâmico, libertação de ADH e renina renal, para retenção de água e Na. Por último, surgem a síncope vasovagal e a reação defesa-alarme, como sistemas de controlo suplementares. Estes envolvem uma parte consciente (resposta ao medo, stress, emoções, trauma), e reflexos cardiovasculares autónomos (SNS e SNP), com vista a assegurar a perfusão dos órgãos vitais, e, no caso da reação defesa-alarme, reiniciar o reflexo baroreceptor de modo a elevar o limite de pressão arterial aceite, ocorrendo o oposto no estado de repouso (sono). A síncope vasovagal poderá ocorrer em resposta a situações ameaçadoras ou estados emocionais específicos que geram diminuição psicogénica da P arterial e síncope secundária. Tal resulta da diminuição do SNS e aumento do SNP, com vasodilatação de órgãos não críticos (diminuição da RTP), descida da FC e Débito. Alguns animais respondem a situações ameaçadoras com síncope vasovagal (*playing dead*), outros com a reação defesa-alarme. (Cunningham and Klein 2007)

O SNS e o SNP modulam o Sistema Cardiovascular através da libertação de NE e Acetilcolina. Indiretamente, o Simpático interfere na libertação de catecolaminas adrenais. Estas substâncias com dupla função (neurotransmissor, hormonal), atuam a nível cardíaco e no músculo liso vascular por meio de recetores adrenérgicos. A acetilcolina, interage através de recetores colinérgicos muscarínicos, principalmente M_2 e M_3 . Os recetores alfa-adrenérgicos são responsáveis pela vaso- e veno-constricção abdominal; os beta-adrenérgicos β_2 pela vasodilatação arteriolar do músculo esquelético e coronárias, e os β_1 pelo aumento da FC, condução e contratilidade a nível dos cardiomiócitos. Os recetores muscarínicos são ativados pelo SNP, atuando a nível cardíaco (M_2 , efeitos opostos aos β_1), arteriolar (M_3 , vasodilatação via óxido nítrico- NO), ou em terminações simpáticas dos miócitos ventriculares impedindo a libertação de NE (M_2). Deste modo, é possível a vasoconstrição controlada, dirigindo de forma diferenciada o caudal sanguíneo disponível. (Cunningham and Klein 2007)

2.3. Doença Cardíaca e Insuficiência Cardíaca

Em termos fisiológicos a principal função do coração enquanto bomba consiste na sua capacidade de dar e receber sangue de modo a chegar a todos os órgãos em condições

adequadas de oxigenação e pressão. Tal implica aptidão de ejeção suficiente para perfusão adequada aos requisitos metabólicos dos diferentes tecidos, e, por outro lado, capacidade em drenar o retorno venoso. Deste modo, a Insuficiência Cardíaca surge a partir do momento em que uma destas funções esteja afetada. (Ettinger et al. 2017)

A Doença Cardíaca define-se pela presença de alteração identificável do coração, por meio da eletrocardiografia, auscultação (sopro ou arritmia), exame ecocardiográfico (dimensões, fluxos, ou contratilidade alterados), radiografia (dimensões, morfologia). A DC pode ser congénita (malformação ou alteração genética) ou de aparecimento em adulto, como doença primária, ou secundária a uma alteração originalmente não cardíaca, sendo mais comum nos gatos surgir associada com comorbilidades como hipertiroidismo e hipertensão sistémica (diabetes *mellitus*, doença renal), ou, com menor expressão, secundariamente a distúrbios metabólicos/eletrolíticos, infeção, intoxicação (doxorrubicina), deficiência nutricional (taurina), doença imunomediada, isquémia ou enfarte miocárdico. Na tentativa de evitar a IC, começam a atuar mecanismos compensatórios, visando manter o Débito e drenagem adequados, cuja cronicidade irá ditar distintos padrões de remodelação consoante o estímulo danoso inicial. A remodelação patológica irreversível traduz-se na DC, cuja cronicidade provoca IC (inaptidão em manter a função). Dentro da IC incluem-se diferentes manifestações orgânicas, nomeadamente de Débito insuficiente, ou congestão venosa (IC Congestiva) com extravasamento criando edema ou derrames (pressão capilar/venosa elevada). Ambos tipos podem surgir em simultâneo, ou de forma isolada. (Côte et al. 2011, Ettinger et al. 2017)

2.4. Remodelação Cardíaca

Cohn et al. (2000) elaboraram um consenso, no qual se estabeleceu a definição de Remodelação Cardíaca como o conjunto de alterações a nível celular, intersticial, molecular ou de expressão genética, que se manifestam por mudanças de função, morfologia ou ao nível das dimensões cardíacas, após um evento nocivo (enfarte do miocárdio, miocardite) ou no seguimento de alterações de carga (sobrecarga de volume ou pressão). A remodelação afeta não só os miócitos, mas também fibroblastos, interstício, colagénio e vasos coronários. Consideram-se dois tipos de remodelação, fisiológica, reversível com desaparecimento ou resolução do estímulo inicial (gravidez, animais de desporto); e patológica, não reversível, que leva a DC crónica, futura geradora de disfunção, ou seja, IC. (Cohn et al. 2000)

O coração tem capacidade extremamente reduzida de produzir novos miócitos, pelo que alterações de remodelação irão forçosamente expressar-se sob a forma de aumento do tamanho destes (hipertrofia). Acrescendo a este fator, o número de miócitos decresce com a idade, competindo aos sobreviventes e componentes intersticiais suportar um fardo hemodinâmico cada vez maior, somando alterações de remodelação. Assim, esta remodelação ocorre com hipertrofia ou crescimento simétrico dos miócitos, conjuntamente com a reorganização da matriz intersticial. Se a causa de stress na parede cardíaca tiver

duração ou magnitude excessivas, os sistemas neuro-hormonais fisiológicos forem exagerados, ou a remodelação vascular possuir repercussões de perfusão do miocárdio, desenvolve-se remodelação patológica, e futura descompensação. No geral, a remodelação começa pela fase de resposta ao stress inicial, seguida da etapa onde está ainda compensado por hipertrofia, culminando na fase de exaustão dominada por morte dos cardiomiócitos com fibrose de substituição, causando dilatação ventricular e IC. (Ettinger et al. 2017)

A hipertrofia ventricular encontra-se subclassificada em concêntrica e excêntrica. Tendo em consideração a Lei de Laplace, expressa sucintamente na fórmula $\text{Stress} = \frac{\text{Pressão} \times \text{raio}}{2 \times \text{espessura da parede}}$, conclui-se que alterações no tamanho da câmara ventricular terão de vir acompanhadas do aumento da espessura da parede, por forma a manter o nível de *stress* da parede ventricular. Assim, a hipertrofia concêntrica, derivada da sobrecarga de pressão, resulta no aumento da espessura da parede sem grande variação no tamanho da câmara (igual ou ligeira diminuição). Nesta existe replicação dos sarcómeros lado-a-lado, conferindo maior espessura septal e/ou da parede ventricular. Exemplos de sobrecarga de pressão incluem obstruções das vias de saída ventriculares, como estenoses aórtica (EA) ou pulmonar (EP). Caso sejam alterações ligeiras a moderadas, o animal pode ter um grande período assintomático, caso contrário, manifesta-se disfunção do miocárdio (IC) mais cedo. Pelo contrário, a hipertrofia excêntrica resulta da sobrecarga de volume, a qual obriga ao aumento da câmara, implicando pequeno espessamento da parede, com replicação dos sarcómeros em série (topo-a-topo) e miócitos alongados. Deste modo, o ventrículo fica progressivamente mais esférico (ao invés de elíptico). Esta pode resultar, por exemplo, de shunt, regurgitação AV, ou insuficiência aórtica. Contudo, na sobrecarga de pressão o acréscimo do trabalho cardíaco é maior, enquanto que a sobrecarga de volume é menos exigente na síntese proteica e aumento do peso cardíaco. Na sobrecarga de volume aumenta a degradação do colagénio pelas metaloproteinases (MMP). Estudos em cães com Regurgitação Mitral (RM), demonstraram ainda que a síntese de colagénio pelos fibroblastos encontra-se bastante diminuída. Também reduz a expressão de fator de crescimento transformador $\beta 1$ nos fibroblastos (controla genes reguladores da estrutura da matriz celular), e sobem os níveis de mastócitos intersticiais. No geral, a sobrecarga também afeta o tecido intersticial, visto levar à expressão de vários fatores locais, como citocinas, aldosterona e angiotensina II, ativadores da replicação dos fibroblastos e síntese de colagénio, promovendo remodelação com fibrose. Adicionalmente, a degradação do colagénio é inibida com incremento local de fatores inibidores das MMPs (TIMP-1-Inibidor Tecidual da Metaloproteinase-1). Por último, o estiramento dos miócitos estimula libertação local de NE, endotelina, angiotensina, e cardiotrofina-1, conduzindo a hipertrofia dos miócitos e a um padrão de expressão proteica modificado, deteriorando gradualmente a função

cardíaca, com ativação contínua dos sistemas neuro-hormonais. (Funck et al. 1997, Heymans et al. 2005, Hadian et al. 2007, Gjesdal et al. 2011, Azevedo et al. 2016, Ettinger et al. 2017)

Adicionalmente, a perfusão encontra-se progressivamente comprometida pelo espessamento ventricular, num ciclo vicioso de *stress* crescente e maior espessura da parede, exacerbando continuamente a isquemia e desequilíbrio energético. Surgem então regiões de morte dos miócitos por hipóxia com deposição de tecido fibroso, onde fibroblastos e células endoteliais são ativadas pela isquemia, aumentando a síntese de colagénio. A fibrose resultante deteriora a função diastólica, ao diminuir a *compliance* ventricular, e acresce o risco de arritmias ventriculares com possível morte súbita. Secundariamente, a lesão isquémica ocasiona zonas com menor espessura e dilatação regional gradual, gerando futuramente maior volume ventricular sistólico final e diminuição da fração de ejeção (EF%). Deste modo, a cardiomiopatia (CM) isquémica baseia-se num padrão misto, com fase inicial compensada semelhante a sobrecarga de pressão, predominando a atuação neuro-hormonal, e fase final de descompensação marcada por degradação da matriz extracelular, com alongamento dos cardiomiócitos e dilatação da câmara ventricular, indicando, possivelmente, uma mudança no padrão de expressão génica no sentido da sobrecarga de volume. Isto decorre, em particular na remodelação patológica da fase final de Cardiomiopatia Hipertrofica (CMH) felina. Estudos demonstraram que aquilo que antes seria hipertrofia, passa a relativa dilatação do coração esquerdo, com diminuição da espessura do SIV e parede livre, onde predominam lesões de fibrose miocárdica e subendocárdica, ou de enfartes miocárdicos multifocais, alguns destes com infiltrados inflamatórios. Estas alterações serão resultado das anomalias coronárias, tais como oclusão por arteriospasm, hipertrofia, espessamento, tromboembolismo (compatível com hipercoagulabilidade observada nestes gatos). Por outro lado, a hipertrofia do miocárdio acaba por superar a capacidade de suprimento das coronárias, com apoptose dos miócitos e cicatrizes de substituição. Tal como na Cardiomiopatia Restritiva (CMR), um marco típico de CMH terminal consiste na fibrose de substituição extensa multifocal miocárdica, onde regiões de maior fibrose coincidem com locais de maior desarranjo miofibrilar e anomalias coronárias. Assim sendo, alguns casos diagnosticados como CMR poderão ser casos de CMH de fase final. Embora, o diagnóstico de CMR prevaleça mais na falta de ecocardiografias prévias. Em termos genéticos, propuseram-se mutações implicadas neste fenótipo de fase final, nomeadamente em genes codificantes de proteínas do sarcómero (troponinas I, T e ligante de miosina-C). (Cohn et al. 2000, Cesta et al. 2005, Gjesdal et al. 2011, Ettinger et al. 2017)

A fase final de remodelação patológica cardíaca assume uma disfunção cardíaca generalizada, diastólica e sistólica, a qual consta de uma fase terminal de exaustão na qual o ventrículo começa a dilatar, na sequência de alongamento e morte de miócitos, lise miofibrilar. Adicionalmente, a taxa de degradação do colagénio passa a superar a síntese, pelo que inicia-se a descida da contratilidade. No caso particular da CM Dilatada (CMD) predominam

alterações de sobrecarga de volume, mas também mudanças de pressão, com padrão de remodelação misto, embora tendencialmente excêntrico. Para agravar esta evolução, Fonfara et al. (2015) comprovou a mudança no padrão de transcrição genético miocárdico com a idade, de um estado pró-inflamatório para pró-fibrótico (pronunciado nos machos), conferindo diminuta capacidade de reparação miocárdica nos idosos. Além do mais, um estudo em ratos idosos demonstrou a redução da fagocitose de células mortas mediada por macrófagos, bem como maior acumulação de organelos celulares danificados, cuja eliminação por autofagia estava reduzida. Surge ainda redução de miofibroblastos com deposição de matriz alterada e menor capacidade regenerativa, relacionada com o envelhecimento, por si só já associado à soma de mutações genéticas. (Bujak et al. 2008, Fonfara et al. 2015, Ettinger et al. 2017)

De seguida detalham-se as alterações de remodelação biológicas dos componentes cardíacos a nível metabólico e estrutural, acrescido de análise fisiopatológica individual:

-Morte celular: causa perda progressiva de miócitos, incluindo apoptose, necrose e autofagia. Esta última deriva da acumulação de proteínas e organelos defeituosos na célula, cujos lisossomas ficarão encarregues de destruir. Estudos indicam a perturbação da homeostase celular, mediante alterações neste mecanismo de autofagia ou desregulação, associados à progressão da disfunção ventricular. A autofagia poderá decorrer em excesso, ou de forma inadequada, levando à acumulação de agregados proteicos, proteínas nocivas e organelos danificados (como mitocôndrias disfuncionais, extravasando radicais livres de oxigénio- ROS nocivos). Outros fatores mencionados também geram morte dos miócitos, nomeadamente a angiotensina II por efeito citotóxico e vasoconstritor, aldosterona, relevante pelo papel no balanço eletrolítico, e endotelinas, enquanto vasoconstritores. Também as citocinas agravam a apoptose (TNF α) e necrose (efeito citotóxico direto), encontrando-se ainda ligadas à maior ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), e subida dos ROS, por stress oxidativo e desequilíbrio das defesas antioxidantes. Resumindo, a morte de miócitos deve-se ao conjunto de citocinas, stress oxidativo, dano mitocondrial e fatores neuro-hormonais. (Cohn et al. 2000, Nishida and Otsu 2016)

-Metabolismo energético: durante a remodelação cria-se um desequilíbrio devido a maior demanda de oxigénio e suprimento enfraquecido, causando diminuição da β -oxidação de ácidos gordos, principal fonte de energia após a glucose. Assim, ocorre disfunção e/ou atrofia mitocondrial, acúmulo de triglicéridos e lipotoxicidade, com morte dos miócitos e disfunção contrátil. Portanto, produz-se menos energia para suprir proteínas ATPásicas miocárdicas, com subsequente stress oxidativo por ROS. Na IC surge um decréscimo característico do rácio fosfocreatina/ATP, resultante da produção de ATP via anaeróbica, com utilização de hidratos de carbono em vez de ácidos gordos. Diversos modelos de hipertrofia ventricular demonstram aumento da captação de glucose, com perda do influxo dependente de insulina, devido ao padrão de ativação génica alterado equivalente ao fetal (aumento da

expressão do transportador GLUT-1, ao invés do GLUT-4 insulina dependente). Além disto, verificou-se diminuição da expressão de enzimas da fosforilação oxidativa, e aumento das glicolíticas e de degradação de corpos cetônicos. (Ettinger et al. 2017, Gibb and Hill 2018)

-Mitocôndrias: inicialmente, como reação ao trabalho cardíaco acrescido, com maior requisição de oxigênio e energia, ocorre aumento das mitocôndrias e seu tamanho. Contudo, esta resposta acabará por falhar com o decréscimo do metabolismo aeróbio e o evoluir da DC, conduzindo, eventualmente, à diminuição das mitocôndrias em número e volume. Num estudo ultraestrutural em CMH felina, comprovou-se a remodelação e diminuição do número de mitocôndrias, particularmente as do subsarcolema, face às perinucleares e interfibrilares, bem como alterações da sua distribuição, maioritariamente a par da remodelação miofibrilar, comprovando a depleção energética da CMH. (Christiansen et al. 2015, Ettinger et al. 2017)

-Stress oxidativo: caracteriza-se pelo desequilíbrio entre ROS formadas e mecanismos antioxidantes, causando danos celulares a nível do genoma, oxidação de lípidos e proteínas, disfunção celular, indução de apoptose, ativação das MMPs e proliferação dos fibroblastos. Por outro lado, altera transportadores de Na, K, Ca (supressão da corrente nos canais de Ca tipo-L no sarcolema, depressão da ATPase do Ca do RS- SERCA-2), e canais de troca Na/Ca. De forma complementar, reduz a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca (contratilidade alterada), e induz vias sinalizadoras de hipertrofia (ativação do fosfoinositídeo 3-quinase, proteína quinase-C/B, proteína-quinases ativadas por mitógenos- MAPKs, tirosina-quinases, calcineurina, fator nuclear- κ B). As ROS atuam ainda como mensageiros secundários a jusante de ligandos específicos, tais como a angiotensina II, endotelina, e fatores de crescimento tecidual (TGF- β 1), dos fibroblastos, e derivado das plaquetas. Por último, modulam a atividade de fatores de transcrição, como a proteína ativadora-1 e o fator nuclear- κ B, implicados na hipertrofia celular. (Giordano 2005)

-Hipóxia: ocorre secundariamente à remodelação, havendo modulação da expressão genética conforme a disponibilidade de oxigênio. Um exemplo deste tipo consiste na regulação da expressão de vários genes pelo fator de transcrição-1 α induzível por hipóxia, envolvidos no controlo das ROS, inflamação, tónus e remodelação vascular, angiogénese, apoptose e metabolismo, cuja ativação crónica é deletéria. (Giordano 2005)

-Inflamação: o processo inflamatório resulta de muitos dos motivos citados, tais como stress da parede, stress oxidativo, ativação neuro-humoral, expressão genética e necrose. Neste ocorre ativação da resposta inata e celular, tendo sido identificados linfócitos, macrófagos, e vários mediadores inflamatórios, tais como citocinas pró-inflamatórias, designadamente TNF- α , TGF-1 β , IL-1/6. Estas são responsáveis por ativar MMPs, proliferação de fibroblastos, apoptose de miócitos, expressão de genes fetais, e crescimento celular. A TGF-1 β , especificamente, possui ação pró-fibrótica, sendo libertada abundantemente pelos miócitos lesionados, macrófagos, fibroblastos e linfócitos, estimulando a deposição de

fibronectina e colagénio. Esta resposta inflamatória maladaptativa gera mais inflamação, somando progressivamente efeitos nefastos no tecido cardíaco circundante, o que contribui para a progressão da DC. (Miner and Miller 2006, Azevedo et al. 2016, Anzai 2018)

Kitz et al. (2019) efetuaram uma análise do papel dos macrófagos na remodelação em CMH felina, sugerindo a sua contribuição danosa, ao manterem o ambiente pró-inflamatório e pró-fibrótico, tendo-se verificado o aumento da transcrição de mediadores implicados nestes estados, como citocinas, MMPs e TIMPs. Averiguou-se ainda uma diminuição generalizada da celularidade dos ventrículos, com substituição dos cardiomiócitos por áreas de tecido fibroso rico em células (fibroblastos e células mononucleares), com vasos médios a pequenos e aumento do colagénio, contendo miócitos degenerados ou necróticos na periferia. Este dado sugere que estes infiltrados de tecido fibroso, com abundantes macrófagos e novos vasos, estão em expansão ativa. Nestes confirma-se ainda o desarranjo miofibrilar e a disrupção dos discos intercalados. A localização aleatória do tecido fibroso sugere um possível começo derivado da isquémia miocárdica, com morte dos cardiomiócitos por hipóxia, e libertação de mediadores, com recrutamento de macrófagos. Também o aumento de pequenos vasos e da deposição de colagénio intersticial nestes locais, apoia a suspeita de um processo de remodelação difuso dirigido por macrófagos. Como tal, o próprio miocárdio poderia iniciar este recrutamento de macrófagos via mediadores pró-fibróticos, angiogénicos e inflamatórios referidos, resultando na formação de novos vasos intersticiais e miofibroblastos, deposição de colagénio e ativação de fibroblastos. Concluiu-se, deste modo, que a hipertrofia miocárdica e aumento de peso relativo cardíaco na CMH não deriva de uma verdadeira hipertrofia miocárdica, mas também da expansão do interstício na tentativa de reparação, ou de processos degenerativos com angiogénese e deposição de tecido fibroso com abundante colagénio, provavelmente dirigida por miócitos e macrófagos locais. (Kitz et al. 2019)

-Colagénio: O interstício é composto por 95 % de colagénio tipo I (maioritário) e tipo III. Contudo, decorrente da remodelação, acumula-se o tipo III, cuja produção é induzida por várias cadeias de sinalização, iniciadas pela angiotensina, endotelina-1, fatores de crescimento (TGF- β , do tecido conjuntivo, e derivado das plaquetas). Este, contrariamente ao tipo I, não é tão forte ou longo, nem estável. Deste modo, associa-se ao processo de fibrose com disfunção diastólica, com o qual aumenta a rigidez do miocárdio e diminui a contratilidade, comprometendo igualmente a irrigação coronária, predispondo para arritmias. O colagénio é também afetado pelas MMPs, causadoras de rutura da rede de colagénio intersticial, com subsequente alteração da arquitetura ventricular e sua função. Um estudo aponta ainda para alteração nos padrões de expressão ou de ativação das MMPs, bem como transdiferenciação dos fibroblastos, acumulando-se proteínas e matriz extracelular. (Spinale et al. 2013)

-Proteínas contráteis: nos miofilamentos passam a predominar isoformas proteicas fetais, nomeadamente da cadeia leve de miosina, onde a isoforma V3 aumenta e V1 decresce,

aumenta a troponina T tipo 2, com fosforilação diminuída ou alterada da troponina I. Além disto, reduz a atividade da ATPase miofibrilar, e acresce a possibilidade de isoformas distintas das proteínas reguladoras. Assim, a contratilidade miocárdica surge comprometida. Esta alteração de expressão génica é complexa, tendo início parcial com ativação α -adrenérgica, geradora de proteínas reguladoras da expressão génica cardíaca. (Ettinger et al. 2017)

-Transporte de cálcio: a remodelação causa decréscimo dos recetores de rianodina, da atividade da calmodulina e calsequestrina quinases, sendo que estes agentes constituem importantes reguladores do abastecimento de Ca às proteínas contráteis. Além disto, a estimulação da calmodulina quinase também resulta na ativação de enzimas de recaptação de Ca pelo RS (SERCA-2a), melhorando o relaxamento cardíaco, e na redução de canais de cálcio tipo-L. Consequentemente, diminui a libertação de Ca na sístole e aumenta a libertação em diástole, acentuando a disfunção cardíaca, pois gera atraso no pico de Ca necessário ao trabalho cardíaco, e também no seu retorno ao RS via SERCA na diástole. Adicionalmente, ocorre maior remoção do Ca intracelular pelo canal de troca de Na/Ca. Na IC, devido a estas alterações, as reservas de Ca no RS estão já diminuídas, predispondo os cardiomiócitos a despolarizações seguintes adiantadas ou atrasadas, com risco acrescido de arritmias ventriculares e morte súbita. (Azevedo et al. 2016, Ettinger et al. 2017)

-Geometria: a alteração dos diâmetros das câmaras, espessura e forma do VE (esférico, ao invés de elíptico), perturbam a carga cardíaca, com perda de capacidade de torsão (deformação miocárdica), afetando a função sistólica e diastólica. (Azevedo et al. 2016)

-Ativação neuro-hormonal: responsável pela estimulação da hipertrofia celular e fibrose, ativando vias de sinalização de síntese proteica nos miócitos e fibroblastos. Adicionalmente, ativa MMPs, fatores de crescimento, tem efeito citotóxico, sobrecarga de volume e pressão (retenção de água, vasoconstrição), stress oxidativo, contribuindo cumulativamente para perda de cardiomiócitos (apoptose, necrose). (Azevedo et al. 2016)

-Alterações ultraestruturais: os miócitos cardíacos sofrem modificação das proteínas estruturais com desorganização do citoesqueleto e dissolução de miofilamentos. Christiansen et al. (2015), num estudo específico de CMH, através de biópsias e microscopia eletrónica, relatou alterações a nível da arquitetura celular e do interstício, evidenciando desorganização miofibrilar, disrupção ultraestrutural de discos intercalados (alterações morfológicas do disco-Z), e fibrose do endomísio. Clarificou-se ainda a expansão da matriz extracelular face ao grupo controlo, demonstrando produção excessiva, associada a provável predisposição para arritmias ventriculares. (Christiansen et al. 2015, Ettinger et al. 2017)

-Micro-RNAs: Os micro-RNAs modelam a remodelação cardíaca por meio de mecanismos de regulação negativa ou positiva de certos fenótipos celulares. A sua expressão parece derivar de sinais de stress cardíacos (sobrecarga), que inibem ou ativam a sua produção. Intervêm na ativação do programa de genes fetais, contribuem para expressão do

fenótipo hipertrofiante dos miócitos (fatores de crescimento), regulação da sua apoptose, controlo pró- e anti-angiogénese, contribuindo secundariamente para ativação neuro-hormonal (sobre-expressão de aldosterona), e fibrose miocárdica. (Divakaran and Mann 2008)

-Arritmias Ventriculares e Remodelação eletrofisiológica: baseiam-se em alterações de condução e contratilidade, secundárias a modificações eletrolíticas dos principais iões envolvidos, estando associadas a maior risco de arritmia ventricular, especialmente taquiarritmia ventricular. Os mecanismos por detrás da arritmia derivam do prolongamento do PA, levando a correntes elétricas desorganizadas com atraso na recuperação da excitabilidade, predispondo para pós-despolarizações precoces ou tardias. Este prolongamento do PA fundamenta-se nas alterações em canais e transportadores de iões, designadamente pela não inativação dos canais voltaicos de Na (corrente de Na patente até mais tarde), com sub-regulação das correntes de efluxo de K e sobre-regulação das de influxo de Ca, além de alterações na inativação destas. Acrescendo a estes aspetos, ocorre perda de reservas de Ca no RS, derivado da sua reduzida recaptção e aumento da saída (incremento intracitoplasmático), predispondo para arritmias. Como fator agravante, a condução elétrica torna-se lenta devido à fibrose miocárdica com aumento de colagénio intersticial, dispersão do estado refratário, ou possível bloqueio da condução e arritmias reentrantes, apresentando elevado risco de morte súbita. As *gap-junctions* encontram-se igualmente desorganizadas, onde a principal proteína (conexina-43) sofre redistribuição celular (prolongamento do intervalo Q-T). (Burchfield et al. 2013, Azevedo et al. 2016)

2.5. Medição de Remodelação e Doença Cardíaca

A remodelação subjacente a DC pode ser examinada com recurso a meios imagiológicos, permitindo uma análise morfológica e funcional do coração. A Ecocardiografia constitui o exame mais utilizado na avaliação cardíaca, no qual se realiza uma avaliação qualitativa e quantitativa. Os modos 2D (bidimensional) e M (*motion*) permitem avaliar a forma e retirar medições das câmaras (espessuras das paredes, diâmetros). Com a modalidade Doppler avaliam-se fluxos (tipo, direção, velocidades, gradientes de pressão). Por fim, estes parâmetros permitem calcular índices de função (diastólica, sistólica). Contudo, esta avaliação torna-se mais exata tendo em consideração fatores como o peso e estado de hidratação. A avaliação do AE constitui um dos pontos mais estudados, sendo de extrema importância, pois o tamanho influencia bastante o desenvolvimento de IC e prognóstico. Verificou-se a sua correlação positiva com a magnitude de sobrecarga, e gravidade ou cronicidade da disfunção do VE. O aumento súbito do AE está associado com grande decréscimo da contratilidade miocárdica (fração de encurtamento- FS% diminuída), e disfunção sistólica. Esta análise realiza-se pelo rácio AE/Ao (valores superiores a 1,5 no gato evidenciam dilatação) ou medição 2D, onde valores maiores que 16,5 mm permitem diferenciar IC de doença respiratória. A nível do VE, através dos modos M ou 2D, mensuram-se espessuras da parede

e SIV, devendo efetuar-se vários cortes transversais sequenciais, com vista a detetar casos de hipertrofia mais localizada. Obtêm-se ainda o diâmetro e volume ventriculares, bem como o índice de esfericidade (rácio eixo longo/ eixo curto do VE). Em particular nos gatos, cada vez mais se opta pela obtenção de medições via 2D. A massa cardíaca do VE pode medir-se no modo 2D, usando a regra de Simpson dos discos, mais apropriada, visto não ser condicionada pela hipertrofia assimétrica. No entanto, existem já na ecocardiografia métodos mais sensíveis, como a modalidade tridimensional ou o Doppler Tecidual (TDI). Além destes, a RMN (final de sístole, Simpson) revelou maior precisão que a ecocardiografia. Nos índices de função, assumem especial interesse a EF% e a FS%. Embora, a última, ao derivar de uma só medição linear, torna-se limitante na avaliação da função contrátil. Existem outros índices de função sistólica, como o índice de volume sistólico final (ESVI, mais sensível que a FS%), EPPS (separação do ponto E mitral ao septo, aumenta com disfunção sistólica), e os períodos sistólicos, nomeadamente o Período Pré-Ejeção (PEP) e Período de Ejeção (ET), cujo rácio estará aumentado na disfunção sistólica. Os índices de função diastólica são frequentemente adquiridos através do Doppler, tais como velocidades das ondas E e A, rácio E/A, tempo de desaceleração da onda E, e tempo de relaxamento isovolumétrico. Geralmente os índices de função são influenciados pela pré- e pós-carga, ou FC, podendo estas variáveis mascarar uma possível disfunção. (MacDonald et al. 2005, Abbott and MacLean 2006, Fuentes et al. 2010, Katz et al. 2010, Smith and Dukes-McEwan 2012, Guglielmini et al. 2014, Guglielmini and Diana 2015, Madron et al. 2016, Ettinger et al. 2017, Karsten et al. 2017)

O exame radiográfico possibilita a análise da dimensão e morfologia cardíacas, abordadas posteriormente de forma detalhada. A Eletrocardiografia permite maior capacidade de deteção referente a anomalias eletrolíticas, funcionais e estruturais, de ritmo ou condução, como arritmias ou bloqueios de condução, além das alterações comuns do dimensionamento, visíveis por meio de padrões eletrocardiográficos típicos de aumento das câmaras, embora melhor avaliadas por meios imagiológicos. Este tem grande especificidade, mas baixa sensibilidade na deteção de hipertrofia ventricular. Outros métodos imagiológicos aplicáveis, embora menos acessíveis, são a RMN, Tomografia (TC) e Cintigrafia. Os dois últimos pouco se empregam com o objetivo de avaliar o volume e massa cardíacos (em Medicina Humana mais para doença isquémica). A RMN, embora raramente aplicada, permite boa visualização do tecido alterado (infiltrações fibrolipídicas, fibrose), avaliação da massa ventricular, função (diastólica, sistólica) e volumes. (Cohn et al. 2000, Gjesdal et al. 2011)

Outra vertente diagnóstica útil baseia-se na medição de marcadores plasmáticos de remodelação, nomeadamente péptidos natriuréticos, troponinas cardíacas, marcadores neuro-hormonais, como a aldosterona (elevada na IC), renina ou NE. Contudo, detêm maior sensibilidade em combinação com meios imagiológicos, tendo importante relevância em pacientes assintomáticos. As troponinas, cTnI e cTnT (cTnI com maior sensibilidade) são

altamente específicas para lesão aguda dos cardiomiócitos, sendo de especial relevância em lesões isquêmicas ou de enfarte do miocárdio, com possível alteração na CMH felina, embora pouco frequente. Contudo, não têm correlação temporal do seu doseamento face à espessura do VE. Nos péptidos natriuréticos, emprega-se fundamentalmente o NT-pró-BNP, assumindo elevada capacidade diagnóstica na distinção entre edema pulmonar cardiogénico ou respiratório. O seu aumento resulta do incremento do trabalho miocárdico, apresentando correlação direta entre a dose e o rácio AE/Ao, ou com a espessura do VE. Adicionalmente, também pode permitir a distinção entre gatos normais e gatos com CM assintomática/oculta. Por fim, existem marcadores celulares relacionados com a reativação do programa de genes fetais passíveis de serem empregues como ferramenta diagnóstica (por exemplo, isoformas da cadeia pesada de miosina, com α aumentada e β diminuída). Outra abordagem passa pela deteção do aumento de GLUT-1, α -actina, enzima conversora da angiotensina (ACE); e da diminuição da SERCA-2a e GLUT-4. Por outro lado, existem testes genéticos disponíveis, nomeadamente para mutações de CMH nas raças Ragdoll (MyBPC3-R820W), e Main Coon (MyBPC3-A31P), mais pertinentes em programas de acasalamento. (Meurs et al. 2005, Meurs et al. 2007, Machen et al. 2014, Azevedo et al. 2016, Ettinger et al. 2017, Victoria 2019)

Cada uma das medidas mencionadas avalia diferentes aspetos da DC, não sendo nenhuma delas considerada definitiva, devendo optar-se por uma abordagem integrada, usando os diferentes meios disponíveis. (Cohn et al. 2000)

2.6. Progressão da Doença Cardíaca para Insuficiência Cardíaca:

Mecanismos de Compensação Neuro-hormonais

Os mecanismos compensatórios neuro-hormonais possibilitam ao paciente manter-se assintomático durante um certo período até que deixa de conseguir manter o equilíbrio funcional e desenvolve Insuficiência Cardíaca. (Ettinger et al. 2017)

2.6.1. Sistema Nervoso Simpático:

O SNS responsabiliza-se pelo aumento da contratilidade e FC nos primeiros estádios de progressão da DC, garantindo a performance necessária. Este atua sobre determinantes do volume de ejeção e Débito cardíaco, nomeadamente, na pré- e pós-carga, contratilidade e sincronia miocárdicas, e FC. Neste sentido, ativa recetores β -adrenérgicos, acrescendo a taxa de despolarização do nodo SA. Possui efeitos ino-, dromo- e cronotrópicos positivos. Assim, a FC aumenta, sendo detetável esta subida inclusivamente no paciente em repouso. Contudo, a subida do Débito secundária à elevação da FC progride até certo patamar, a partir do qual a maior FC torna-se prejudicial, visto ocorrer em detrimento do tempo diastólico, diminuindo gradualmente o volume de ejeção, ficando o Débito também comprometido. Esta situação agrava-se no paciente cardíaco, onde o patamar de diminuição do Débito ocorre numa FC menor que no saudável, visível na intolerância ao exercício da maioria. (van Bilsen et al. 2017)

Nos estádios iniciais, apesar de poder já existir alguma insuficiência miocárdica, a contratilidade será ainda mascarada pelo tônus simpático. Esta dependente também da FC, catecolaminas circulantes e pós-carga até certo grau. Novamente, a ativação do SNS liberta NE, que liga a recetores β , ativando a Adenil ciclase, com síntese de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico. Esta ativa a proteína quinase-A (PKA), que, por sua vez, fosforila várias proteínas (rianodina, SERCA-2, canais de Ca tipo L, fosfolambano). Estas ativam vários transportadores de Ca no sarcolema, aumentam a sua libertação do RS induzida por Ca e recaptação por este. A PKA fosforila ainda proteínas responsáveis por maior força e taxa de contração dos miofilamentos (proteína C ligante de miosina, troponina I). (Gordan et al. 2015)

Adicionalmente, o SNS aumenta a pré-carga, por meio de vasoconstrição venosa. De acordo com a Lei de Frank-Starling, este aumento sobe a pressão de enchimento ventricular, induzindo incremento da força de contração cardíaca, acompanhada por subida concomitante do volume de ejeção. Tal resulta do maior estiramento das fibras miocárdicas (maior volume diastólico final), induzindo aumento da sensibilidade destas ao Ca citosólico, via mecanismo de ativação dependente do comprimento dos sarcómeros. Esta resposta adaptativa do SNS falha após algum tempo, devido à perda da reserva de fibras miocárdicas, estimulação crónica da NE (SNS e adrenal) com diminuição dos recetores β , por desacoplagem da membrana e expressão inibida. Ocorre ainda descenso das reservas miocárdicas de NE, culminando com a redução da capacidade contrátil. Deste modo, o volume de ejeção, que aumenta fisiologicamente, por exemplo, com o exercício, acaba por ter aumento diminuído no paciente cardíaco, e na IC descompensada inferior ainda, onde o miocárdio não responde de forma eficaz, com função sistólica comprometida. (Zhang and Anderson 2014, Ettinger et al. 2017)

2.6.2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):

O SRAA, como mecanismo compensatório, surge ulteriormente ao SNS, ampliando ainda a ativação deste. O SRAA é estimulado pela redução do Débito cardíaco (volémia, pressão sanguínea reduzidas), causando descida da perfusão renal com libertação de renina pelo aparelho justaglomerular. A renina também é lançada aquando da diminuição da reabsorção de Na renal, e por estimulação adrenérgica via recetores β . Esta está na base da cadeia do SRAA, dando início ao processo de formação de angiotensina II e aldosterona. A angiotensina II regula o SRAA por feedback negativo sobre a renina. A angiotensina e aldosterona também são geradas localmente em vários tecidos (rim, miocárdio, cérebro, adrenal, vasos). Esta produção acrescentada contribui para os efeitos de remodelação anteriormente mencionados, interligando-se com a produção de ROS, inflamação, e stress mecânico cardiovascular. No coração assume especial relevo a angiotensina II presente a nível dos fibroblastos e cardiomiócitos, a qual detém um papel importante na remodelação patológica, atuando via proteína G e MAPKs. Os seus efeitos mais dominantes ocorrem por via do recetor AT1R, situado a nível da vasculatura, coração, adrenal, fígado, pituitária, onde

tem efeito vasoconstritor potente. No rim, a sua ação desenvolve-se diretamente sobre os túbulos renais, ou indiretamente, estimulando a síntese e liberação adrenal de aldosterona para retenção de água e Na. A formação de angiotensina II, alternativamente à ACE poderá derivar de outras vias enzimáticas, das quais, vários relatos indicam a quimase tecidual enquanto mais ativa no miocárdio e matriz extracelular dos gatos e cães, sendo provavelmente a principal via de produção de angiotensina tecidual. A ACE também é responsável pela inativação da bradicinina (potente vasodilatador), contribuindo para a vasoconstrição. (Ferrara et al. 2002, Mochel et al. 2013, Ettinger et al. 2017, Ames et al. 2019)

A aldosterona atua nos rins mediante recetores mineralocorticóides (ductos coletores) para retenção de Na e água, com excreção de K. A sua liberação e síntese são estimuladas pela angiotensina II, hormona adrenocorticotrópica, níveis elevados de K, ADH, endotelina-1 e catecolaminas. Além destas funções, a aldosterona estimula o SNS ligando-se aos recetores adrenérgicos, com degradação da NE na periferia e impedimento da sua recaptação. Alternativamente, a aldosterona cria disfunção dos barorecetores, contribuindo para redução do tônus parassimpático e incremento do simpático, propiciando vasoconstrição generalizada. A aldosterona soma também um papel ativo na remodelação cardiovascular e renal, constituindo parte da sua ação patológica a indução de citocinas pró-inflamatórias, mediação de stress oxidativo, inflamação e fibrose. Por outro lado, a existência de recetores mineralocorticóides nos macrófagos tem sido implicada igualmente nesta inflamação, traduzindo-se na passagem de grande parte da população de macrófagos para o subtipo inflamatório M1, ao invés do anti-inflamatório M2. Atualmente, identificaram-se níveis de atividade elevados de renina e aldosterona plasmáticos em pacientes com IC Congestiva (ICC), em cães com RM e CMD, e gatos com CMH e CMR. Contudo, este aumento nem sempre se verificou antes da ICC, defendendo-se uma ativação do SRAA tendencialmente faseada. Deste modo, sua atuação muitas das vezes está oculta, uma vez que a vasoconstrição e volémia acrescida servem, simultaneamente, de feedback negativo à produção de renina. Deste modo, a DC requer adaptação da resposta neuro-hormonal renal, que, inicialmente, tenta compensar a perfusão reduzida com ativação do SRAA, culminando na retenção de Na e água, vasoconstrição, maior sede e liberação de ADH, exacerbando ainda mais a retenção de água. O SRAA e a ADH são ainda estimuladas acrescidamente pelo SNS. Assim, a retenção prolongada de água e Na na DC acaba por subir a pressão venosa, com fenómenos congestivos de edema e derrame. (Ettinger et al. 2017, Ames et al. 2019)

2.6.3. Péptidos Natriuréticos:

O péptido natriurético atrial (ANP) e o cerebral (BNP) estão armazenados sob a forma de moléculas precursoras, maioritariamente produzidas nos átrios cardíacos, contidas em grânulos de liberação. Enquanto que o tipo C (CNP), encontra-se predominantemente no endotélio vascular, com concentração circulante bastante inferior aos restantes dois. O CNP

terá ação mais localizada ou parácrina, inibindo a remodelação vascular e promovendo o relaxamento local. Acredita-se também que este péptido possua algum papel na IC, sendo possível a sua síntese pelo miocárdio. A libertação de ANP e BNP é ativada, maioritariamente, por estiramento atrial, isquémia ou estimulação neuro-hormonal. Nos pacientes com doença do miocárdio, a produção de BNP ultrapassa a de ANP, com passagem da produção maioritária de BNP para os ventrículos. Portanto, na DC os níveis de ANP e BNP elevam-se, assumindo o papel de contrabalançar os efeitos vasoconstritores, de retenção de água e Na, durante a fase de compensação da DC, opondo-se ao SRAA. O ANP atua no recetor NPR-A do ducto coletor renal, levando à excreção de Na e água, e, a nível da vasculatura, levando a vasodilatação arteriolar, diminuindo a resistência vascular periférica e pulmonar. O ANP e o BNP também impedem a libertação de renina e aldosterona através do NPR-A. A nível cardíaco, ambos opõem-se aos efeitos de remodelação, tendo ação anti-fibrótica e anti-proliferativa e lusitrópica. Na abordagem diagnóstica e/ou prognóstica de DC, usa-se preferencialmente o NT-pró-BNP, devido à maior duração e boa correlação com a gravidade da doença, aumentando em particular na dilatação atrial e espessamento ventricular. (Kalra et al. 2003, Almenar Bonet and Martínez-Dolz 2006, Fox et al. 2009, Ettinger et al. 2017)

Na DC existe um período durante o qual os mecanismos de retenção de Na e água ou vasoconstritores competem com os de natriurese ou vasodilatadores. Porém, ao progredir, acaba por surgir impedimento da atuação dos péptidos natriuréticos a nível renal, sobrepondo-se a vasoconstrição e retenção de Na e água características da IC. (Ettinger et al. 2017)

2.6.4. Vasopressina Arginina/ Hormona Antidiurética (ADH):

A ADH é produzida no hipotálamo e libertada na hipófise posterior, em resposta à hipovolémia ou osmolalidade alta. Esta libertação surge consequentemente à redução da taxa de disparo de mecanoreceptores sensíveis à distensão no átrio e grandes veias, secundária à volémia. A angiotensina II e o SNS também estimulam a sua libertação. A ADH atua em recetores V2 renais, incrementando os canais de aquaporina-2, para maior reabsorção de água. Nos vasos e coração a ADH liga-se a recetores V1A, aumentando o ionotropismo e vasoconstrição. A nível vascular encontram-se também baroreceptores V2 que, para manter a P arterial, aumentam os disparos emitidos, para subir a FC. Os valores de ADH são bastante elevados na ICC, mas existem poucos estudos na DC felina. (Ferrara et al. 2002, Ware 2007)

2.6.5. Endotelina:

A endotelina constitui um potente vasoconstritor, tendo-se identificado três péptidos nesta família (endotelina-1, -2, -3). A sua produção assemelha-se à dos péptidos natriuréticos, no endotélio vascular (miócitos e outros tipos celulares), inicialmente sob formas inativas. A pró-endotelina passa a endotelina-1 ativa, pela ação da enzima conversora endotelial, cuja génese é estimulada pela angiotensina II, ADH, NE, bradicinina, citoquinas (IL-1, TNF- α) e

fatores de crescimento (fator de crescimento transformador- β), bem como em resposta ao *stress* mecânico (estiramento). A endotelina promove subida da contratilidade e aldosterona, via recetor ETA. Adicionalmente, gera vasoconstrição, direta ou indireta, por meio da inibição da dimetil-arginina assimétrica (do grupo enzimático NO-sintetase). A sua atuação crónica acabará por conduzir às alterações de remodelação de proliferação vascular, hipertrofia miocárdica e vascular. Por oposição, quando a endotelina atua sobre o recetor ETB, terá efeito contrário de vasodilatação, balanceando as ações do recetor ETA. O ETB estimula o NO, que, por sua vez, inibe a produção de endotelina-1 por *feedback* negativo. A endotelina terá efeitos complexos a nível do SRAA, sumarizados pelo aumento de aldosterona e supressão da renina. Contudo, a elevação da endotelina na IC não surge tão acentuada face aos péptidos natriuréticos, sendo ainda menos significativa na doença pouco expressiva, acrescendo com a progressão. A sua concentração surge persistentemente alta na doença renal ou hipertensão pulmonar, sendo pouco específica de DC. (Ferrara et al. 2002, Prošek et al. 2004)

2.6.6. Óxido Nítrico e Adrenomedulina:

O NO, um agente ionotrópico negativo, gera-se nos vasos através da NO-sintetase endotelial a partir da L-arginina, migrando então para o músculo liso, causando relaxamento. Na IC a sua formação encontra-se comprometida devido a disfunção endotelial, exacerbando a vasoconstrição excessiva. Nos gatos, determinou-se a correlação negativa deste marcador com os diâmetros do AE, VE em diástole. A adrenomedulina encontra-se em diversos tecidos, sendo estimulada pelo SNS, angiotensina II, citocinas, endotelina, aldosterona e bradicinina. Atua no coração, vasos e rins como anti-fibrótico, ionotrópico positivo, vasodilatador e natriurético. A adrenomedulina e NO podem ser marcadores de doença cardiovascular, visto tentarem contrariar a remodelação subjacente. (Freeman et al. 2003, Wong et al. 2012)

2.6.7. Citoquinas e Sinalização por Integrinas:

As citoquinas possuem como efeito final o controlo da expressão génica de certas proteínas, mediante recetores membranares. A sua sobre-expressão implica recrutamento de mais células inflamatórias, ionotropismo negativo, apoptose e depressão da atividade do miocárdio, contribuindo assim na remodelação patológica. Na IC crónica em humanos, o aumento das citoquinas pró-inflamatórias, IL-1, IL-6 e TNF α , considera-se um indicador de mau prognóstico. As integrinas consistem em recetores celulares transmembranares, intervindo em vários processos de organização da matriz, proliferação, adesão, sinalização, e sobrevivência celulares. Em miócitos cardíacos, têm capacidade de traduzir sinais mecânicos em informação bioquímica, alterando o desenvolvimento celular e tecidual, bem como a sua funcionalidade (contratilidade, via regulação de canais iónicos e metabolismo do Ca), iniciando diversas vias de sinalização (morte ou sobrevivência dos miócitos, hipertrofia, outras mudanças intracelulares). (Miner and Miller 2006, Israeli-Rosenberg et al. 2014)

2.6.8. Mecanismos Neuro-Hormonais e Vascularização:

No período de compensação, os mecanismos neuro-hormonais entram em ação aquando do decréscimo do Débito, assomando-se a necessidade de redirecionar o fluxo sanguíneo para centros vitais, ativando determinados leitos vasculares (cérebro e coração), em detrimento dos não vitais, cujo tónus vascular desce. Isto decorre da vasoconstrição promovida pelo SNS e inibição do SNP. Além destes, também a angiotensina II, NE, ADH e endotelina atuam no músculo liso vascular via recetores ligados à proteína G, iniciando-se uma cadeia de sinalização ativadora de canais de Ca membranares e do canal de Ca de rianodina no RS, levando ao aumento de Ca intracelular, com vasoconstrição. Assim, torna-se possível manter a pressão arterial e ampliar o retorno venoso, via venoconstrição periférica. De forma crónica, a vasoconstrição torna-se danosa, com hipertrofia e replicação do músculo liso vascular, contribuindo também para alterações de remodelação cardíaca, dado o aumento continuado do pós-carga. (Ferrara et al. 2002, van Bilsen et al. 2017, Touyz et al. 2018)

2.7. Mecanismos patológicos e tipos de Insuficiência Cardíaca

Usualmente distinguem-se os vários tipos de IC mediante a consequência funcional predominante. Assim, obtêm-se IC resultante de elevada resistência à ejeção, ou pós-carga alta, enquadrando-se nesta alterações congénitas (EA, EP), tromboembolismo de grandes vasos, hipertensão pulmonar e CMs obstrutivas. A IC diastólica ou de enchimento cardíaco comprometido, pode advir de obstrução valvular de influxo (estenose AV, *cor atrium*, obstrução anatómica- massa granulomatosa ou neoplasia), padrão restritivo de enchimento (pericardite, tamponamento cardíaco), ou secundária a CM com subsequente disfunção diastólica, como CMH e CMR. A IC por ejeção alterada ou sobrecarga de volume, resulta de doença miocárdica geradora de disfunção sistólica (CMD, doença miocárdica primária ou secundária a tóxico, nutricional, metabólica, isquémica, infecciosa), estados de Débito elevado crónico (anemia, hipertiroidismo felino), sobrecarga de volume por shunt/fístula arteriovenosa (Persistência do Ducto Arterioso- PDA, defeitos septais) ou insuficiência valvular. Por último, a IC caracterizada por arritmias e disfunção da condutibilidade cardíaca, deve-se a taquiarritmia sustentada (fibrilhação atrial- FA, taquicardia supraventricular), ou bradiarritmia crónica (bloqueios AV completos). Em última análise, as funções sistólica e diastólica acabam por ser interdependentes, sendo que, na grande maioria, ambas estão comprometidas, embora com predominância de uma delas, sendo útil a distinção na abordagem terapêutica e prognóstico. (Ettinger et al. 2017)

2.8. Radiografia Torácica

2.8.1. Projeções radiográficas, posicionamento e limitações:

A terminologia das projeções radiográficas deriva do ponto de entrada e saída do feixe de raios-x, encontrando-se a região de entrada em primeiro lugar. Assim, projeções torácicas

incluem a laterolateral (LL) direita ou esquerda, mediante em decúbito lateral direito ou esquerdo, respetivamente, com os membros anteriores desviados cranialmente. Em decúbito esternal efetua-se a projeção dorsoventral (DV), e a ventrodorsal (VD) em decúbito dorsal. A radiografia torácica deve realizar-se em inspiração completa, permitindo a distância adequada da cúpula diafragmática à margem caudal da silhueta cardíaca. Por outro lado, com hipo-insuflação pulmonar a silhueta torna-se pouco perceptível e o tórax parece mais reduzido. Adicionalmente, na expiração, o aumento do contacto esternal sugere falsa cardiomegália direita. Geralmente, o feixe situa-se vertical, com constantes radiográficas pré-programadas no equipamento conforme o peso do paciente, sendo importante avaliar a Condição Corporal (CC) (aumentar a voltagem, se obeso). A grelha torna-se essencial se a espessura do tórax exceder os 10 cm. A cassete radiográfica inclui todo o tórax, desde a entrada do peito até centímetros após as últimas costelas. (Thrall 2013, Smith et al. 2015)

No entanto, existem limitações, designadamente, eventual atelectasia pulmonar em projeção LL, devido a peso acrescido suportado no lado do decúbito, com desvio cranial do diafragma desse lado. Em gatos, esta surge normalmente pouco após permanência neste decúbito, exacerbando com sedação ou anestesia. Assim, visualiza-se maior opacificação da imagem, com risco de diagnósticos erróneos ou oclusão de alterações. Por este motivo, as LL devem realizar-se de ambos lados, e, na pesquisa de doença pulmonar em particular, executar também as DV/VD. A silhueta cardíaca, na LL esquerda aparenta ter o ápex mais redondo, podendo surgir ligeiramente elevado do esterno, face à LL direita. Para comparação das artérias e veias dos lobos pulmonares craniais, a LL esquerda constitui a melhor projeção, pois na direita ficam sobrepostos com outras estruturas. Ocasionalmente, também se comparam vasos pulmonares na DV/VD. Nas projeções DV/VD, a DV é preferida na avaliação cardíaca, carecendo da dificuldade de obtenção em pacientes com dor ou *stress* respiratório. Mais uma vez, emerge a possibilidade de atelectasia pulmonar, embora menos relevante, sendo a DV melhor para contorno desta. Por outro lado, a menor atelectasia dos lobos caudais nesta, permite uma análise melhor dos seus vasos. Na DV, a silhueta cardíaca sofre desvio cranial e à esquerda, devido à subida do diafragma, parecendo o coração mais arredondado, passível de interpretação errónea de cardiomegália, com maior relevância nas raças grandes, e não pequenas ou gatos. Como tal, antes de interpretar a imagem radiográfica e formular um diagnóstico, existem diversos fatores a ponderar, nomeadamente, o posicionamento e projeções, fase respiratória e do ciclo cardíaco, constantes radiográficas, e do paciente: se está sedado ou anestesiado, CC, peso, idade e raça (pouco expressiva nos gatos, pela menor variabilidade inter- e intra-racial). Em especial nos gatos obesos, a gordura no mediastino pode contribuir na avaliação da silhueta cardíaca, surgindo aumentada. Esta gordura poderá também ser observada como uma região de menor opacidade imediatamente adjacente ao coração, como gordura pericárdica. Finalmente, aconselha-se a visualização da imagem

radiográfica de forma esquemática e metódica, em particular não se tratando de um radiologista experiente. (Thrall 2013, Guglielmini and Diana 2015, Smith et al. 2015)

2.8.2. Anatomia Normal do Coração e Vasos Pulmonares:

A silhueta cardíaca é constituída pelo coração, pericárdio e espaço pericárdico. A radiografia cardíaca deve ser analisada de forma qualitativa e quantitativa, onde a primeira apresenta maior interesse quando perante alterações cardíacas pronunciadas, passando por uma análise das várias câmaras cardíacas, bem como dos grandes vasos e vascularização pulmonar. Na análise quantitativa, o método mais reconhecido e estudado consiste no *Vertebral Heart Score* (VHS), usando vértebras torácicas como escala. O VHS obtém-se medindo duas linhas, uma consiste no eixo longo cardíaco, desde o aspeto ventral da carina ao ápex, e outra correspondente ao eixo curto, medida por uma linha perpendicular à primeira, no ponto de maior largura cardíaca. As duas são posicionadas e somadas ao longo da coluna, a partir do limite cranial da quarta vértebra torácica. O VHS apresenta-se em número de vértebras (v), obtidas nesta adição. Havendo uma dilatação do AE óbvia, o eixo curto começa na conjuntura ventral entre AE e VCCa. Em gatos, Litster and Buchanan (2000) estabeleceram um limite superior de 8,0v (média de 7,5 em LL), Ghadiri et al. (2008), determinaram a média de 7,3v em LL, e 7,5v em VD/DV numa população de gatos de rua. Por outro lado, Guglielmini et al. (2014), obtiveram média de 7,56v na LL direita, e 8,0v na DV/VD, tendo-se proposto um limite superior em LL de 7,9v, possuindo grande poder diagnóstico na deteção de cardiomegália esquerda ou, maior ainda, na deteção de dilatação do AE moderada a grave. Sleeper et al. (2013) identificaram uma zona cinzenta (8,0-9,3v) para a qual não se garante a causa cardíaca de dispneia, recomendando-se a ecocardiografia para confirmação. Concluindo, o VHS considerado normal pela maioria ronda 7,5v, com limite máximo de 8,1 ou 9,0v. Os gatos assintomáticos, usualmente, não têm alterações radiográficas detetáveis, surgindo com alterações de dilatação e hipertrofia do AE e VE ligeiras, confirmadas na ecocardiografia. No entanto, o VHS continua a ser a ferramenta de eleição para diferenciação de doentes cardíacos e não cardíacos em casos de dispneia, com VHS > 9,3v na LL altamente específico de DC. Logo, o VHS tem sido aconselhado como ferramenta de rastreio inicial, monitorização terapêutica e de progressão da doença, devendo enquadrar os resultados no quadro clínico do paciente. (Litster and Buchanan 2000a, Ghadiri et al. 2008, Côte et al. 2011, Sleeper et al. 2013, Thrall 2013, Guglielmini et al. 2014, Smith et al. 2015)

2.8.2.1. Projeção LL:

Na projeção LL, a dimensão cardíaca preenche aproximadamente 70% do tórax, quando medida através de um eixo perpendicular à coluna vertebral. Nesta projeção pode usar-se, embora menos fiável que o VHS, a medição cardíaca em número de espaços intercostais (eic), numa linha perpendicular ao eixo longo das costelas, sendo o normal no

gato entre 2,5 a 3,0 eic. No cão e gato, esta projeção permite boa visualização do coração esquerdo e direito. Existe uma ligeira rotação do eixo cardíaco (base-ápex), estando o coração direito mais cranial e o esquerdo mais caudal. Adicionalmente, a silhueta cardíaca assume forma ovóide, com ápex mais pontiagudo, sendo esta conformação mais evidente no gato. Desta forma, o eixo cardíaco (linha imaginária desde a carina ao ápex) adquire um ângulo de aproximadamente 45°, o qual diminui com a idade nos gatos (normalmente acima de 7 anos). A margem cranial cardíaca contém a designada cintura cardíaca, composta pelo apêndice e AD, e a caudal inclui a cintura caudal, isto é, a junção atrioventricular e ambos ventrículos. As câmaras cardíacas são reconhecíveis, por aproximação, através de linhas imaginárias da carina ao ápex, e da linha perpendicular ao eixo cardíaco no seguimento do limite ventral da VCCa. A AP principal situa-se a nível craniodorsal da base cardíaca, com sinal de apagamento da silhueta nesse local. A AP direita, visualiza-se imediatamente após sair da AP principal, na zona ventral à carina. As veias pulmonares entram no AE caudalmente à base cardíaca. Dentro dos vasos pulmonares, as artérias encontram-se dorsais às veias, ambas acompanhando os brônquios, uma de cada lado. Devem apresentar o mesmo tamanho, e a largura do vaso, na região onde atravessa a quarta costela, não deve exceder a largura da zona mais estreita da mesma na sua união com a cabeça da costela. Estes vasos são geralmente visíveis nos lobos craniais pulmonares, onde o par de vasos mais cranial, corresponde geralmente ao mesmo lado do decúbito. (Thrall 2013, Smith et al. 2015)

2.8.2.2. Projeções DV/VD:

Nas projeções DV/VD, a rotação crânio-caudal do eixo longo cardíaco, embora menor no gato, ocasiona que o lado direito surja cranialmente à direita, e o esquerdo, caudalmente à esquerda. No gato, comparativamente ao cão, o eixo cardíaco está sobre, ou muito próximo, da linha média, sendo o desvio do ápex cardíaco à direita uma variação normal. A largura cardíaca não ultrapassa metade da largura torácica na inspiração completa. Em gatos obesos, a gordura pericárdica diminui a definição dos limites da silhueta, sendo útil avaliar a largura mediastínica, e a espessura abaxial da parede torácica para estimar a sua contribuição na dimensão cardíaca. A localização anatômica das estruturas, costuma realizar-se pela analogia do relógio. Portanto, no gato, no sentido dos ponteiros, o arco aórtico situa-se entre as 11 e a 1 horas, a AP entre 1-2, AE entre as 2-3, VE das 2-6, VD das 7-11, AD das 9-11 horas. O ramo direito da AP principal está sobreposto à silhueta cranial, saindo nas 8 horas. O ramo esquerdo, situa-se caudalmente sobre o VE, abandonando a silhueta às 4 horas. O arco aórtico geralmente não se observa, estando no limite cranial, mas a aorta pode ver-se à esquerda da coluna. A VCCa entra na margem caudal direita da silhueta. As veias pulmonares entram caudalmente no AE. As artérias pulmonares estão mais próximas da linha média que as veias. (Litster and Buchanan 2000b, Thrall 2013, Smith et al. 2015)

2.8.3. Anatomia Patológica do Coração e Vasos Pulmonares:

2.8.3.1. Aumento do AE:

O aumento do AE surge por dilatação (DAE). Na projeção LL erguer-se na posição dorsocaudal da silhueta, podendo aparecer uma ligeira concavidade na margem caudal, elevação da bifurcação traqueal, ou compressão do brônquio esquerdo (DAE grave). Nas DV/VD, causa divergência dos brônquios principais (similar a linfonodo traqueobrônquico aumentado). Na DAE grave gera uma região de radiopacidade acrescentada sobreposta à silhueta. A aurícula aumentada (raro) surge em DV às 2-3 horas, podendo confundir-se com DAE grave. As causas de DAE incluem IC esquerda, CM, doença mitral (displasia, insuficiência), sobrecarga de volume (defeitos septais, PDA). (Thrall 2013)

2.8.3.2. Aumento do VE:

O aumento do VE advém de hipertrofia, concêntrica ou excêntrica, ou dilatação. Na hipertrofia concêntrica (aumento da pós-carga, EA), poderão não se registar sinais radiográficos específicos ou facilmente detetáveis, como na excêntrica (aumento do pré-carga, como na insuficiência mitral). A hipertrofia surge com o ápex parecendo mais achatado ou truncado com perda da cintura caudal na LL, com o bordo esquerdo mais arredondado ou mais alargado nas VD/DV, ou, na LL, poderá ocorrer elevação da traqueia torácica, diminuindo o ângulo desta com a coluna. A dilatação do VE, aparece isoladamente com alongamento do VE e elevação da traqueia na LL, ou como parte de cardiomegália generalizada (aumento da pré-carga crónica ou IC). A visualização radiográfica depende da expressividade do aumento ventricular. Contudo, a ecocardiografia constitui o *gold standard* na distinção de dilatação e hipertrofia, aplicando-se o termo de aumento ventricular esquerdo, sem discriminar o tipo. As causas equivalem às de dilatação do AE, ou EA, DC de elevado Débito (anemia, hipertiroidismo, doença renal crónica, volémia alta). (Thrall 2013, Smith et al. 2015)

2.8.3.3. Aumento do AD:

A dilatação do AD não figura frequentemente na radiografia. Na LL, aparece um relevo ou efeito massa craniodorsal, confundível com dilatação da AP principal ou arco aórtico. A cintura cranial ganha evidenciação e radiopacidade secundária à sobreposição de estruturas. Na VD/DV surge uma elevação entre as 9-11 horas. As suas causas incluem CM, IC direita, insuficiência/ displasia tricúspide, neoplasia. (Thrall 2013, Smith et al. 2015)

2.8.3.4. Aumento do VD:

De forma semelhante ao VE, o VD sofre hipertrofia ou dilatação. A radiografia ostenta maior sensibilidade na deteção de hipertrofia direta que esquerda, provavelmente devido à menor espessura da parede do VD, tornando alterações mais evidentes. Estas englobam levantamento do ápex, aumento do contacto esternal com a silhueta, desvio dorsal da VCCa, na LL. Nas VD/DV, o contorno direito surge mais arredondado, sendo característica a imagem

de “D” invertido, com protusão para o hemitórax direito, e desvio do ápex à esquerda. As suas causas incluem as do aumento do AD, bem como EP, *cor pulmonale*, PDA, defeitos septais (shunt reverso), dirofilariose, Tetralogia de Fallot. (Thrall 2013, Guglielmini and Diana 2015)

Todos os aumentos das câmaras referidos coexistem na cardiomegália generalizada (disfunção miocárdica), ou somente combinações. No entanto, a ecocardiografia continua o melhor método de confirmação do diagnóstico. (Thrall 2013, Smith et al. 2015)

2.8.3.5. Aumento da VCCa:

Na projeção LL, a VCCa dilatada possui diâmetro maior que o comprimento do quinto ou sexto corpo vertebral, ou acima de 1,5 vezes o diâmetro da aorta descendente. Conquanto, subsiste grande influência das fases dos ciclos respiratório e cardíaco. Causas prováveis incluem IC direita, doença tricúspide, defeitos septais com shunt reverso, aumento da Pressão Venosa Central. (Thrall 2013, Smith et al. 2015)

2.8.3.6. Aumento da Aorta:

A aorta dilatada, em LL, observa-se como incremento da radiopacidade cranial da silhueta e alargamento craniodorsal. Na DV/VD, ocorre protuberância e extensão localizados entre as 11-1 horas. No PDA, este aumento situa-se preferencialmente na 1 hora, e na EA, 11 horas. Ambos, podem deter aumento evidente no arco aórtico ultrapassando o mediastino. Causas de dilatação aórtica abrangem EA, PDA, aneurisma. (Thrall 2013, Smith et al. 2015)

2.8.3.7. Aumento da Artéria Pulmonar Principal:

O diagnóstico radiográfico de aumento da AP principal não é simples, visto não estar muito individualizada. Contudo, perante aumento substancial, visualiza-se uma protuberância na VD/DV entre as 1-2 horas. Na LL, esta saliência assoma no bordo craniodorsal. As suas causas abarcam a EP, PDA, hipertensão pulmonar (primária, tromboembolismo pulmonar, dirofilariose), defeitos septais, *cor pulmonale*. (Thrall 2013, Smith et al. 2015)

2.8.3.8. Alterações da Vascularização Pulmonar:

As artérias e veias de um mesmo brônquio possuem normalmente o mesmo tamanho. Contudo, em específico para a artéria lobar caudal na VD/DV, esta não deve ultrapassar a largura da nona costela na zona onde se sobrepõem. Se aumentada, o resultado desta interseção terá o eixo maior na horizontal, e, se diminuída, na vertical. A artéria lobar cranial, em LL, não deve superar a largura do primeiro quarto da quarta costela. Porém, na avaliação das estruturas vasculares pulmonares, devem ponderar-se o estado de hidratação e volémia (medicação, fluidoterapia), optando, quando possível, pela realização de várias radiografias. Adicionalmente, deve considerar-se o efeito da doença perivascular no parênquima pulmonar adjacente, geradora de perda de detalhe dos vasos. Finalmente, o grau de aumento destes vasos depende sempre da gravidade e duração da doença causadora do aumento da circulação pulmonar. Dentro destas, distinguem-se as criadoras de aumento de ambos vasos,

tais como, sobrecarga de fluídos, ICC generalizada, fístula arteriovenosa periférica, defeitos septais ou PDA. Em segundo lugar, incluem-se as de aumento único das artérias, como tromboembolismo pulmonar e dirofilariose (raramente com efeitos discerníveis no gato). Por último, as doenças causadoras de aumento das veias englobam doença do miocárdio como arritmia, CMH, CMR, CMD; sobrecarga de volume por doença mitral, defeitos septais, trombo no AE (obstrutivo), massa na base do coração, ICC esquerda. No tromboembolismo pulmonar, os vasos surgem tortuosos ou aparentam um término abrupto. A redução da circulação pulmonar observa-se radiograficamente com redução do tamanho dos vasos, maior radiolucência do parênquima pulmonar, e hiperinsuflação (secundária a hipoxémia), cujas causas envolvem hipovolémia (desidratação, choque), defeitos septais com shunt reverso, PDA, Tetralogia de Fallot, EP. (Thrall 2013, Smith et al. 2015)

2.8.3.9. Sinais radiográficos de IC:

2.8.3.9.1. IC esquerda:

A IC esquerda revelará cardiomegália esquerda, a qual pode ser pouco evidente nos casos com parede ventricular fina, hipertrofia concêntrica, ou arritmias agudas. Esta IC caracteriza-se por hipertensão venosa pulmonar, representada na radiografia pelo aumento das veias pulmonares, principalmente na zona hilar de entrada no AE, podendo evoluir para edema pulmonar cardiogénico. Este surge primeiro com padrão intersticial não estruturado, raramente observado devido à sua curta duração, sendo mimetizado por diversos fatores (subexposição ou subrevelação, atelectasia por decúbito, anestesia). Caracteriza-se por um aumento generalizado da radiopacidade pulmonar resultante do transudado. Deste modo, comumente aparece padrão alveolar multifocal, o qual deve cumprir os seguintes requisitos: um sinal lobar, uma região com aumento de opacidade sem limites típicos de massa pulmonar, um broncograma de ar. O edema pulmonar cardiogénico possui este padrão típico, com distribuição variável nos gatos (oposto à distribuição peri-hilar no cão), não sendo frequente ser generalizado, mas sob remendos, obscurecendo estruturas vasculares subjacentes. A sua simetria tem-se relacionado com o tipo de jato regurgitante mitral, sendo simétrico se central, ou assimétrico caso excêntrico. Alguns gatos podem ter associado derrame pleural. Embora pouco frequente, o padrão brônquico foi detetado em CMH e CMR, verificando-se aumento de “linhas de caminho de ferro” e “anéis”, bem como da sua espessura, com maior nitidez da árvore bronquial. Contudo, a realização de projeções perpendiculares é conveniente para confirmar o edema, embora, se necessário, prefere-se a DV. (Thrall 2013, Smith et al. 2015)

2.8.3.9.2. IC direita:

A IC direita associa-se a cardiomegália direita, ou derrame pleural com atelectasia pulmonar. Contudo, destacam-se alterações abdominais de ascite e hepato-esplenomegália (bordos hepáticos arredondados, desvio do estômago à esquerda), secundárias a congestão

venosa, com possível aumento da VCCa. Surge em pacientes com hipertrofia concêntrica, arritmias, ou parede fina dilatada do VD, mas muitos destes sem alterações tão expressivas. Os derrames pleurais surgem com diferentes apresentações consoante a sua distribuição, posicionamento do animal e volume de líquido. Desta forma, nem sempre se visualizam, como em pequenos volumes ou nos compartimentos. Os sinais radiográficos deste incluem retração do parênquima pulmonar, aumento dos espaços entre fissuras interlobares, escurecimento da silhueta cardíaca, incremento da opacidade do limite diafragmático, alteração do sulco costodiafragmático (interrupção abrupta, arredondamento do ângulo, em VD). A visualização do derrame implica um bom volume, passível de toracocentese. Na projeção LL, um derrame bilateral surge como uma opacidade homogênea dorsalmente ao esterno correspondente ao fluído sobre o mediastino. O unilateral não contém esta opacidade uniforme. Neste tipo, as margens do derrame surgem recortadas devido ao pulmão adjacente parcialmente colapsado, alterando a distribuição do fluído. Causas de distribuição unilateral ou assimétrica do líquido prendem-se com questões anatómicas (mediastino completo, não fenestrado), oclusão das fenestrações mediastínicas por líquido inflamatório ou massa. Para aumentar a capacidade de deteção pode usar-se feixe horizontal, também útil na diferenciação entre derrame unilateral e massa intratorácica. Nos mais complicados deve recorrer-se a TC ou RMN. O derrame compromete a avaliação da silhueta cardíaca, que sofre apagamento do bordo caudal e cranial, sendo preferível a projeção VD à DV (embora o compromisso respiratório raramente o possibilite). Nestes casos, a remoção de parte do líquido com nova radiografia compensa muitas das vezes. As causas de IC direita com evolução para derrame englobam descompensação da EP, doença tricúspide, ou Tetralogia de Fallot; tamponamento cardíaco por doença pericárdica; síndrome caval (dirofilariose, raro no gato). A radiografia constitui o *gold standard* para deteção de edema pulmonar ou derrame pleural, na ICC. (Thrall 2013, Smith et al. 2015, Ettinger et al. 2017, Vosugh and Nazem 2019).

2.8.3.10. Coração de Valentim e Microcardia:

Durante muito tempo o coração de Valentim adotou-se como morfologia associada a CM felina, principalmente CMH com dilatação biatrial. Atualmente, considera-se que apenas surge em certos casos, nem todos de CMH (apenas 1/3 destes contém dilatação biatrial). Estabeleceu-se ainda a importante correlação entre DAE e gravidade do coração de Valentim, sem efeito do aumento do AD, apenas se concomitante com DAE. Inclusivamente, identificou-se coração de Valentim sem DC na ecocardiografia. (Oura et al. 2015, Winter et al. 2015)

A microcardia ocorre secundariamente a diminuição do volume circulante, devido a desidratação, choque, perda de sangue crónica ou Adison. Contudo, necessita de perda significativa para ganhar expressão radiográfica, com diminuição da vasculatura pulmonar (aumento da radiolucência), e elevação da silhueta cardíaca. (Thrall 2013)

3. Investigação Uso de Métodos Radiográficos Quantitativos Para Detecção De Doença Cardíaca Em Gatos: Um Estudo Retrospectivo

3.1. Introdução

3.1.1. Doença Cardíaca Felina e Radiografia

A DC felina compreende doença congénita e adquirida, primária ou secundária. A congénita deriva de alterações decorrentes no período de desenvolvimento intra-uterino, genéticas ou do foro ambiental. Nos gatos existem certas raças com predisposição para algumas destas anomalias cardíacas congénitas, tais como maior probabilidade de ocorrência de defeitos septais atriais ou displasia tricúspide no Chartrêux, e de estenose mitral supravalvular, EA ou fibroelastose endocárdica nos Siameses. Dentro desta categoria são mais comuns no gato os defeitos septais, displasias atrioventriculares, PDA e EA. Estudos indicam que 5-15% destes possuem defeitos septais AV. Um estudo com 162 gatos revelou uma maior prevalência de Defeito Septal Ventricular (DSV) (50%), seguido de displasia tricúspide (11%), EP (10%), EA e displasia mitral (9%), Tetralogia de Fallot (5%), PDA (3%), Defeito Septal Atrioventricular (2%). Ainda no mesmo, descreveram-se pacientes com combinações destes defeitos, com predominância de displasia tricúspide e mitral simultâneas. (Schrope 2013, Scansen et al. 2015, Tidholm et al. 2015, Ettinger et al. 2017)

Muitos destes animais acabam por morrer antes mesmo de ser possível realizar um diagnóstico, enquanto outros são detetados dias a semanas após o nascimento devido a sinais como síncope, respiratórios, cianose, crescimento anómalo face à restante ninhada, e, raramente, tromboembolismo arterial (ATE). Contudo, subsiste uma pequena percentagem que só manifesta os primeiros sinais na idade adulta. (Ettinger et al. 2017)

Na DC congénita, a radiografia torna-se particularmente fundamental em casos contendo cardiomegália conjuntamente com sinais respiratórios, em especial nas malformações valvulares, shunts e PDA, onde muitos detêm aumento da vasculatura pulmonar. Além deste aspeto, as alterações radiográficas resultantes derivam da morfologia e dimensão alteradas da silhueta cardíaca, dilatação das câmaras cardíacas, dos grandes vasos ou vasculatura pulmonar, ou sinais de ICC com edema ou derrame pleural. (Scansen et al. 2015, Ettinger et al. 2017)

No caso da EA, ocorre primariamente hipertrofia concêntrica do VE, podendo gera-se ainda uma dilatação pós-estenótica da aorta e dilatação do AE secundária, sendo estas passíveis de visualizar na radiografia torácica, juntamente com edema pulmonar, caso coexista já ICC. Por outro lado, na EP, os sinais radiográficos são comparáveis, mas aplicados ao coração direito, com possível hipovascularização pulmonar. No caso de shunts cardíacos (defeitos septais e PDA), no típico shunt esquerda-direita da maioria dos defeitos septais, ocorre hipervascularização pulmonar com cardiomegália direita ou generalizada, diretamente

proporcional à amplitude do mesmo. Nos pequenos defeitos dificilmente se revelam alterações da silhueta cardíaca. Relativamente ao PDA, o sinal radiográfico mais específico consiste na protuberância aórtica, acompanhada por um aumento do coração esquerdo e a referida hipervascularização pulmonar (possível tortuosidade) com aumento da AP principal. Com shunt direita-esquerda, muitas das vezes associado a uma reversão do shunt secundária a hipertensão pulmonar ou derivada de EP concomitante, mais evidente naqueles de maior magnitude, gera-se cardiomegália esquerda, mais notável nos casos em que a reversão ocorre em idades mais precoces, bem como diminuição da perfusão pulmonar. O aumento do VE pode causar ainda desvio do ápex cardíaco à direita, ocorrendo mais no gato que no cão. Caso forme ICC esquerda, observa-se também edema pulmonar. Nas displasias AVs, tratando-se da tricúspide, esta acarreta alargamento do coração direito, onde o aumento do VD é capaz de conferir aspeto globóide à silhueta cardíaca, caso seja muito marcado, com dilatação da VCCa. Neste caso, havendo uma dilatação do AD óbvia, mais facilmente se suspeita de estenose tricúspide, ao invés de regurgitação. Tratando-se de displasia mitral, encontra-se aumento do coração esquerdo, ou tipicamente dilatação do AE com, mais uma vez, possibilidade de edema pulmonar. A Fibroelastose Endocárdica surge na radiografia com aumento da silhueta, predominantemente a nível do VD, ou edema. Nesta, deve ter-se o especial cuidado de diferenciação com CMD ou processo secundário a miocardite. A Tetralogia de Fallot inclui as alterações radiográficas derivadas de EP, Dextraposição da aorta, DSV e hipertrofia do VD com obstrução da via de saída ventricular direita (RVOTO), focando-se na existência de um shunt direita-esquerda a nível do DSV. O mesmo ocasiona passagem do sangue à direita para a aorta, contribuindo para o subdesenvolvimento do AE e VE, agravado pelo reduzido retorno venoso pulmonar. Como tal, manifesta-se também radiograficamente aumento direito do coração, com dilatação do VD, e hipoperfusão pulmonar, podendo ainda haver protusão da aorta cranioventral na projeção LL (mais nos casos de RVOTO grave). As doenças congénitas referidas a nível de diagnóstico radiográfico são as mais comuns dentro desta categoria, sendo, contudo, de mencionar a deteção de outras doenças congénitas como Defeito Septal Atrioventricular, e *Cor Triatrium Sinister* (centrada no AE). (Scansen et al. 2015, Ettinger et al. 2017)

A DC adquirida em adulto compreende doença valvular, endocárdica e do miocárdio, esta última com maior expressividade no foro cardíaco felino. Além desta classificação anatómica, importa referir ainda uma outra, relativa à etiologia, podendo ser primária, ou secundária a outras comorbilidades ou estados induzidos (fluidoterapia, corticoterapia). A DC adquirida apresenta maior destaque no âmbito desta investigação, visto compreender a esmagadora maioria dos pacientes analisados, bem como devido à sua grande prevalência na prática clínica, nomeadamente das CMs, as quais situam-se entre as dez primeiras causas mais comuns de morte em gatos. (Ettinger et al. 2017, Luis Fuentes et al. 2020)

A forma valvular inclui doença mixomatosa mitral, embora a sua prevalência em gatos parece ser baixa na forma isolada, sem que ocorra CM de base (CMH, CMD), sendo pouco expressiva face à forma canina, não chegando, muitas das vezes, a gerar RM, admitindo-se também a possibilidade de derivar do envelhecimento. Adicionalmente, a RM em gatos poderá resultar não só de CM, mas de outra condição como hipertiroidismo felino ou endocardite. Esta caracteriza-se morfológicamente pelo espessamento e irregularidade dos folhetos valvulares, podendo esta modificação estender-se para as cordas tendinosas e músculos papilares. Esta degeneração mitral acaba por ocasionar regurgitação, que terá diferentes consequências mediante a magnitude e aparecimento súbito (ruptura de cordas tendinosas) ou alargado no tempo. Como tal, as alterações radiográficas predominantes consistem num aumento do AE e hipertrofia excêntrica do VE, o que, com o tempo, conduz a disfunção sistólica (contratilidade decrescida). Como tal, a radiografia revela maioritariamente cardiomegália esquerda, com a DAE surgindo mais precocemente, gerando desvio dorsal da carina e raiz brônquica esquerda na LL, e protuberância nas 2-3 horas da aurícula na VD/DV. O VE aumentado provoca o seu arredondamento e possível desvio apical à direita. Havendo ICC esquerda, mais uma vez observam-se alterações congestivas típicas pulmonares, como aumento das veias pulmonares e tortuosidade. (Miyagawa et al. 2016, Ettinger et al. 2017)

A regurgitação tricúspide, à semelhança da anterior, surge maioritariamente nos gatos secundariamente a outras condições, como a hipertensão pulmonar, EP, tromboembolismo pulmonar, endocardite valvular ou hipertiroidismo. Esta regurgitação é acentuada com o aumento do coração direito. Nos gatos com IC esquerda acompanhada de aumento direito cardíaco, suspeita-se mais rapidamente de hipertensão pulmonar. Como o VD não possui tanta capacidade adaptativa, incrementos de carga acabam por ter resultados significativos facilmente. A longo prazo, esta condição pode gerar ICC direita (ascite, derrame pleural, especialmente em gatos, e pericárdico). No exame radiográfico observa-se a esperada cardiomegália direita, com possível elevação dorsal da traqueia cranial à carina mediante a dilatação do AD na LL, protuberância entre as 9-12 horas e imagem característica de aumento do VD de “D” invertido na VD/DV. (Ettinger et al. 2017, Vezzosi and Schober 2019)

Segundo o *American College of Veterinary Medicine*, a Cardiomiopatia consiste numa alteração estrutural ou funcional com sede no miocárdio, sem que exista outra alteração cardiovascular concomitante capaz de a causar. Por outro lado, a *American Heart Association*, define-a como o conjunto de doenças do miocárdio geradoras de disfunção mecânica e/ou elétrica, por várias causas, na maioria genéticas, que levam geralmente a alterações ventriculares de dilatação ou hipertrofia, não sendo esta a regra; podendo estar confinadas somente ao coração ou ser parte integrante de doença sistémica, levando muitas vezes a IC ou morte cardiovascular. No entanto, contrariamente aos humanos, onde existe já uma forte caracterização genética da CM, nos gatos raramente se consegue definir uma causa por

detrás da CM, optando-se muitas vezes por uma qualificação da CM conforme a caracterização clínica do paciente. Deste modo, recentemente elaborou-se um consenso respeitando uma classificação fenotípica das CMs felinas, baseando-se, portanto, em atributos estruturais e funcionais, diferenciando-se 5 grupos, nomeadamente, CMH, CMD, CMR, UCM (CM Não Classificada) e ARVC (CM Ventricular Arritmogénica). Somando-se a esta classificação, surge outra subdivisão mediante a etiologia, figurando a CM de causa conhecida (genótipo, hipertensão, hipertiroidismo, tóxicos ou causas metabólicas, neoplasia, acromegália, anemia, gravidez, deficiência em taurina, miocardite), ou causa desconhecida, presente na grande maioria dos fenótipos. A prevalência destes 5 tipos de CM varia entre estudos, embora na maioria surge clara superioridade da CMH perante as restantes, bem como o seguimento em ordem decrescente da CMR ou CMD, UCM e ARVC. (Maron et al. 2006, Riesen et al. 2007, Ettinger et al. 2017, Luis Fuentes et al. 2020, Santiago et al. 2020)

A CMD teve um decréscimo muito acentuado nos gatos, a partir do momento em que a correta suplementação em taurina passou a ser garantida pela dieta, sendo muito rara a ocorrência desta forma secundária da CM. Atualmente, compreende 5 a 10 % do total de CMs felinas primárias, com maior frequência em fêmeas, e Siameses, Abissíneos ou Domésticos de pêlo curto. A CDM caracteriza-se por dilatação atrial e ventricular (aumento dos diâmetros ventriculares, parede de espessura normal ou reduzida, com hipocinésia, SF% e EF% reduzidas, EPPS aumentado), e disfunção sistólica. A grande maioria apresenta ainda regurgitação AV, muitas vezes biatrial, secundária a dilatação do ânulo valvular. No exame radiográfico aparece maioritariamente dilatação generalizada das quatro câmaras cardíacas, embora possa somente figurar cardiomegália esquerda, manifestando-se, na grande maioria sinais de ICC, onde mais frequentemente assoma derrame pleural, porém, observando-se também edema pulmonar. (Madron et al. 2016, Ettinger et al. 2017)

A ARVC muito excecionalmente surge na clínica de gatos, derivando de uma infiltração fibrolipídica progressiva do miocárdio, que afeta geralmente o lado direito, podendo também existir no esquerdo. Deste modo, aparece como uma dilatação do VD e AD graves, acompanhada de disfunção sistólica, com arritmias (taquicardia ventricular, VPCs, FA, bloqueios AV de 2º ou 3º grau) e ICC direita na generalidade dos casos. Esta afeção direita gera regurgitação tricúspide, com diminuição da espessura da parede ventricular, e, alguns casos, surgem mesmo com trombos intracardíacos, possuindo mau prognóstico. Como tal, radiograficamente constata-se esta cardiomegália direita, aumento da VCCa, bem como sinais de ICC direita. (Ferasin et al. 2003, Madron et al. 2016, Ettinger et al. 2017)

A CMR identifica-se, tal como a CMH, pela sua disfunção diastólica, todavia, derivada de um acréscimo da rigidez ventricular. Esta subdivide-se na forma endomiocárdica, com envolvimento do endocárdio por abundante tecido fibroso de cicatrização no SIV e parede livre do VE. Neste subtipo forma-se usualmente uma ponte entre estas duas superfícies,

causando obstrução, sendo similarmente comum a diminuição da espessura apical com possível aneurisma. A outra forma consiste na miocárdica, onde o VE já não surge aumentado, pois não ocorre tecido cicatricial protuberante endocárdico. Ambas contêm fibrose intersticial miocárdica, sendo que, radiograficamente, apresentam dilatação do AE ou biatrial, com grande possibilidade de sinais de ICC (maioria com derrame pleural, ocorrendo ainda edema pulmonar), surgindo cardiomegália esquerda ou, frequentemente, generalizada. Nestes animais a prevalência de ATE é relativamente alta. (Madron et al. 2016)

A UCM constitui uma categoria que não se enquadra em nenhuma das anteriormente abordadas, devendo-se optar por realizar nestes casos uma descrição detalhada das várias alterações registadas no exame ecocardiográfico, repetindo-o e monitorizando a sua evolução. Além disso, muitos casos de UCM podem, na realidade, corresponder a estádios iniciais ou fases finais de outra CM, como os estádios mais avançados de CMH, assinalados por regiões de diminuição da espessura da parede e aumento de disfunção ventricular (FS% reduzido, maior diâmetro da câmara), secundária a regiões isquémicas ou de enfarte. Adicionalmente, deve ainda realizar-se um diagnóstico de exclusão de CMR, sendo possível nas UCM existirem também locais de infiltrado fibrolipídico. Contudo, a forma mais comum de UCM engloba hipertrofia regional do VE, com marcada dilatação do AE, conjuntamente com hipocinésia regional. Como tal, muitas das vezes, apenas se observa radiograficamente um aumento ligeiro das câmaras cardíacas, embora possam igualmente surgir com dimensões normais. Ferasin et al. (2009) detetaram no exame radiográfico a presença de cardiomegália (64%), derrame pleural (46%) e edema pulmonar (9%). (Ferasin et al. 2003, Ferasin 2009, Guglielmini and Diana 2015, Madron et al. 2016, Ettinger et al. 2017, Luis Fuentes et al. 2020)

Por último, com especial relevância, aborda-se a DC mais diagnosticada no gato (2/3 das CMs felinas; prevalência de 15% na população geral), a CMH. Por este motivo, e visto ser também a doença predominante na amostra de gatos deste estudo, de seguida realiza-se uma análise mais detalhada desta. A CMH surge fundamentalmente nos jovens adultos (5-7 anos), com maior probabilidade nos machos mais velhos, surgindo amplamente em gatos sem raça definida. Contudo, contém forte predisposição racial em Ragdoll e Maine Coon, nas quais estão identificadas mutações genéticas de base (MyBPC3). Outras raças aparentemente mais suscetíveis incluem os Persa, British Shorthair/ Longhair, Sphynx, Bengal, Birmanês, Bosques da Noruega. A CMH caracteriza-se fundamentalmente por disfunção diastólica com hipertrofia concêntrica ventricular, ou seja, aumento da espessura do VE sem dilatação da câmara ventricular concomitante. (Madron et al. 2016, Ettinger et al. 2017, Liew et al. 2017, Luis Fuentes et al. 2020)

Esta CM revela uma grande variedade morfológica em termos de hipertrofia, podendo a mesma ser generalizada ou focal, simétrica ou assimétrica, envolvendo apenas a parede ou o SIV, ou afetando também músculos papilares. Na maioria dos gatos ocorre uma hipertrofia

difusa com envolvimento do SIV e parede livre (2/3), e 1/3 surge com a forma localizada, geralmente no SIV basal (ao invés do apical). Esta hipertrofia basal acaba por gerar um fenótipo obstrutivo de CMH em vários gatos, com obstrução da via de saída ventricular esquerda (CMHO). Complementarmente a esta obstrução dinâmica pelo SIV basal, existe também maior prevalência de Movimento Sistólico Anterior (SAM) do folheto mitral, o qual acaba por contactar com o SIV no final da sístole, ocasionando RM simultânea. Lourenço (2016), num estudo retrospectivo concluiu existir um pior prognóstico associado ao fenótipo de hipertrofia difusa, bem como no que afeta apenas a parede livre, correlacionando-se os mesmos, igualmente, com uma maior DAE. A caracterização da remodelação histopatológica distintiva desta doença consiste no desarranjo miofibrilar observado, com desorganização dos miócitos cardíacos, bem como aumento da matriz extracelular ou fibrose de substituição, acompanhada por arteriosclerose coronária intramural. Adicionalmente, pode surgir DAE, maioritariamente com hipertrofia do VE moderada a grave. Nos estadios finais de fim de vida, prevalece uma aparência semelhante a CMD, ou classificada como UCM na ausência de monitorização anterior. Isto decorre do facto de nesta fase terminal acabar por se gerar relativa redução da espessura das paredes, com tecido cicatricial e contratilidade comprometida (FS% diminuída), com aumento da cavidade ventricular e marcada DAE, com ICC imediata na maioria dos gatos. Estas zonas de menor espessura encontram-se frequentemente ladeadas por tecido hipertrofiado, espelhando bem os fenómenos de remodelação cardíaca da CMH, com fenómenos de fibrose e enfarte ou necrose isquémica derivados da hipertrofia ventricular. (Brizard et al. 2009, Biasato et al. 2015, Lourenço 2016, Ettinger et al. 2017)

Adicionalmente, a CMH felina encontra-se muitas vezes associada a ATE, secundário a um estado de hipercoagulabilidade sanguínea, não só pelo desequilíbrio entre fatores de coagulação e seus inibidores, como pela estase sanguínea e dano endotelial. Esta condição surge maioritariamente na ICC. Na maioria dos gatos surgem trombos intracardíacos no AE, uma alteração explicada por meio da tríade de Virchow, baseada na hipercoagulabilidade, estase e turbulência da regurgitação causadora de dano endotelial, predominantes com esta dilatação atrial. (Bédard et al. 2007, Côte et al. 2011, Borgeat et al. 2014)

O diagnóstico final de CMH baseia-se no exame ecocardiográfico, tendo-se como critério base de hipertrofia uma espessura ventricular no final da diástole superior a 6 mm, sendo o limiar de 5 mm já considerado suspeito (consoante o peso, ou tratando-se de CMH em estadios avançados). (Silva et al. 2013, Luis Fuentes et al. 2020)

No exame radiográfico, a CMH em fase inicial pode ainda não manifestar alterações óbvias, com apenas ligeiro aumento das câmaras cardíacas. De um modo geral, gera-se cardiomegália esquerda, surgindo maioritariamente DAE, tendo-se reportado ainda dilatação biatrial, associada com o “coração de Valentim”, embora este se encontre maioritariamente correlacionado com a DAE. Além disso, a dilatação biatrial reportada na radiografia nem

sempre tem correspondência diagnóstica na ecocardiografia, podendo tal nos gatos ocorrer secundariamente a uma dilatação tão acentuada do AE, que se prolonga para a direita, aparentando um aumento biatrial. Por outro lado, ainda é possível observar um aumento das veias pulmonares, e sinais de ICC esquerda, mais frequentemente sob a forma de edema pulmonar, face ao derrame pleural. Com menor frequência pode ainda ocorrer cardiomegália generalizada. (Thrall 2013, Guglielmini and Diana 2015, Oura et al. 2015, Ettinger et al. 2017)

3.1.2. Sinais Clínicos

Ao exame clínico os gatos doentes cardíacos surgem normalmente com história de perda de peso e diminuição de apetite, vômito, dispneia (sinal bastante recorrente em ICC esquerda felina), síncope. Contrariamente aos cães, não costumam deter relatos de intolerância ao exercício ou tosse. Paroxisticamente, também a presença de sopro à auscultação não é muito comum ou específica para DC felina. Estes sopros podem ser patológicos (doença estrutural) ou não, este último dividindo-se em funcional (adaptação fisiológica, como casos de anemia crônica), e inocente (caso não se obtenha uma explicação fisiológica). Neste sentido, detetaram-se já vários animais saudáveis detentores de sopro, bem como animais doentes cardíacos sem sopro, onde, um estudo revelou estar presente somente em 55% dos doentes. Como tal, torna-se mais relevante na auscultação a deteção de ritmo galope ou arritmias no rastreio inicial de DC felina. Adicionalmente, podem surgir casos com abafamento dos sons cardíacos ou ruídos respiratórios à auscultação (ICC esquerda), ou com pulso alterado, cianose, mucosas pálidas, distensão jugular, abdómen dilatado (ascite). Ocorrências com paresia ou paraplegia dos membros posteriores, com extremidades frias, possuem forte suspeita de ATE. Por último, convém salientar que uma grande percentagem de animais doentes cardíacos encontra-se assintomática, sendo que, dentro da CMH, até um quarto dos animais acima de 9 anos apresenta esta doença de forma assintomática, e surge em cerca de 15% dos gatos aparentemente saudáveis. (Ferasin et al. 2003, Côté et al. 2004, Paige et al. 2009, S. Smith and Dukes-McEwan 2012, Côté et al. 2015, Payne et al. 2015, Ettinger et al. 2017, Luis Fuentes and Wilkie 2017)

3.1.3. Medições Radiográficas

O diagnóstico radiográfico de DC compreende a avaliação da morfologia e dimensão da silhueta cardíaca, vasos principais e vascularização pulmonar, bem como de possíveis acumulações de fluído a nível torácico sob a forma de edema pulmonar ou derrame pleural sugestivos de ICC. As alterações da forma e tamanho cardíacos resultam dos mecanismos de remodelação decorrentes da DC ou alteração cardiovascular, os quais podem ser mensurados, com exequível acompanhamento da sua evolução temporal, recorrendo a meios imagiológicos, como a radiografia. (Thrall 2013, Ettinger et al. 2017)

As alterações morfológicas derivadas dos processos de remodelação na DC felina costumam ser agrupadas, do ponto de vista da análise radiográfica, em alterações cardíacas direita, esquerda ou generalizada. Adicionalmente, importa mencionar a imagem particular de “coração de Valentim”, a qual esteve por muito tempo associada a dilatação biatrial e CMH felina, tendo-se, no entanto, revelado a sua maior correlação de base com a DAE, surgindo em diversos tipos de CM e DC congénita. (Thrall 2013, Oura et al. 2015, Winter et al. 2015)

A medição radiográfica, inicialmente, baseava-se numa abordagem mais subjetiva, tendo surgido, numa fase inicial, a *Cardio-Thoracic-Rate* (CTR), aplicada nas projeções VD/DV, e a contagem de espaços intercostais ocupados pela silhueta cardíaca, na LL. A CTR deriva do rácio entre a largura máxima da silhueta e a largura da caixa torácica ao mesmo nível em DV/VD, com uma média de 0,65 em gatos saudáveis. Atualmente considera-se existir aumento da silhueta cardíaca quando a CTR supera os 2/3 na DV/VD. Broek and Dark (1987), num estudo em gatos saudáveis, concluíram que a distância de espaços intercostais entre o bordo cranial da quinta costela e o caudal da sétima costela teria uma boa correlação com a largura máxima crânio-caudal cardíaca na radiografia LL, sendo o rácio entre estas duas medições um indicador de cardiomegália. Contudo, estes métodos são pouco precisos e contêm várias limitações, como a fase respiratória (maior CTR na expiração), técnica radiográfica (amplificação dos espaços intercostais), obesidade, idade (gatinhos com valores superiores de CTR sugestivos de cardiomegália, visto possuírem menor volume pulmonar). (Broek and Darke 1987, Litster and Buchanan 2000b, Thrall 2013, Guglielmini and Diana 2015, Ettinger et al. 2017)

No sentido de avaliar melhor a silhueta cardíaca surgiram Índices radiográficos capazes de fornecer medidas objetivas e facilmente aplicáveis na prática imagiológica, inclusivamente por clínicos menos experientes. Neste âmbito, Buchanan and Bucheler (1995) ultrapassaram a análise cardíaca subjetiva, criando o *Vertebral Heart Score* (VHS) em cães, o qual consiste na medição dos eixos longo e curto cardíacos, que ulteriormente seriam mensurados em número de vértebras torácicas, tendo início no bordo cranial da quarta vértebra torácica, em projeção LL ou VD/DV. Mais tarde, Buchanan and Litster (2000) aplicaram o VHS em gatos, acrescentando a vantagem, face aos cães, de existir uma relativa uniformidade da caixa torácica entre distintas raças. Neste analisou-se uma amostra de 100 animais saudáveis num estudo prospetivo, tendo-se estabelecido um valor médio de 7,5v com um limite superior de 8,0v na LL, e de 9,0v na DV/VD. Posteriormente, outros estudos determinaram valores de VHS semelhantes para a projeção LL com médias compreendidas entre 7,3 e 7,6v, sendo que, um em particular em gatos obesos, revelou um valor médio superior de 7,7v. Este último fundamenta-se com a gordura em torno do coração presente, de forma consistente, nestes gatos com sobrepeso, particularmente aqueles com elevada gordura falciforme concorrente. Existe maior facilidade de discernir a gordura pericárdica na

LL, face à VD/DV. Alterar as constantes radiográficas também pode conferir uma maior definição da silhueta nestes casos (maior contraste entre gordura e miocárdio com a diminuição da voltagem e aumento da amperagem). Outro estudo mais recente determinou, adicionalmente, um limite superior na LL de 8,2v, e na DV/VD de 8,9v. (Buchanan and Bucheler 1995, Buchanan and Litster 2000a, Buchanan and Litster 2000b, Guglielmini et al. 2014, Guglielmini and Diana 2015)

Estudos também examinaram a relação entre a DAE e a ICC, com o VHS em gatos. Assim determinou-se uma correlação moderada entre VHS e DAE, pelo que a ecocardiografia mantém-se o *gold standard* na deteção de DAE felina, tendo-se, no entanto, verificado maior eficácia diagnóstica do VHS LL em casos de DAE moderada a grave. Nos casos de ICC apurou-se que valores iguais ou inferiores a 8,0v teriam pouca probabilidade de conterem DC de base, enquanto que acima de 9,3v seriam altamente específicos de DC. Entre 8,0 a 9,3v não seria possível uma distinção absoluta entre dispneia cardíaca ou respiratória, devendo-se, para o efeito, recorrer à ecocardiografia, onde o rácio AE/Ao, em particular, também exhibe valor significativo na diferenciação dos tipos de dispneia. Os gatos, por oposição aos cães, facilmente desenvolvem derrame pleural secundariamente a grandes pressões no AE, tendo maior propensão para este. Isto decorre por razões anatómicas, nomeadamente devido à drenagem das veias viscerais pleurais para o AE nesta espécie. Adicionalmente, um estudo relacionou a disfunção do AE e o aumento do VD como tendo maior propensão para derrame pleural em gatos com DC esquerda. (Johns et al. 2012, Smith and Dukes-McEwan 2012, Sleeper et al. 2013, Schober et al. 2014, Guglielmini et al. 2014)

Mais recentemente, surgiu uma nova variante do VHS aplicado ao AE, o LA-VHS, embora, a grande variação do seu valor médio em gatos saudáveis, torne este indicador pouco fiável, com médias de 0,87 a 1v, muito associada à dificuldade intrínseca desta medição. (Guglielmini et al. 2014, Schober et al. 2014)

As medições objetivas referidas possibilitaram melhorias na capacidade diagnóstica, permitindo também estabelecer uma *baseline* inicial, e a monitorização da evolução da doença, avaliando a taxa de progressão das alterações radiográficas. As medidas mais usadas no gato são, atualmente, o VHS em LL e o CTR no VD/DV. Contudo, as medições radiográficas são afetadas por diversos fatores, como o posicionamento, idade, raça, peso, gordura pericárdica, fase do ciclo respiratório e cardíaco. Relataram-se ligeiras alterações de aumento e morfologia da silhueta em diástole nos gatos, embora mais marcantes na projeção DV. No entanto, os gatos parecem não possuir grande afeção da imagem radiográfica cardíaca resultante dos fatores raça ou fase respiratória, comparativamente com os cães. (Losonsky et al. 1985, Litster and Buchanan 2000b, Thrall 2013, Guglielmini and Diana 2015)

O aumento patológico da silhueta cardíaca, pode dever-se, desde a um aumento generalizado do coração ou somente de uma das suas câmaras, a secundariamente à doença

pericárdica (derrame pericárdico). Estas modificações podem ainda advir de DC primária, ou no seguimento de doença sistémica (anemia, hipertiroidismo, hipertensão, diabetes *mellitus*), ou alteração fisiológica (fluidoterapia, desidratação). A ausência de cardiomegália não exclui a presença de DC. Apenas a ecocardiografia nos permite fazer esse despiste, sendo o exame de referência para o diagnóstico definitivo e caracterização da DC. Contudo, a radiografia constitui uma boa ferramenta inicial de *screening*/rastreo, exclusão de diferenciais, acompanhamento da progressão da doença, contendo menor custo, maior acesso, e sendo facilmente realizável por operadores inexperientes, evitando, assim, a necessidade imediata de ecocardiografia, a qual necessita de especialistas, e, muitas das vezes, apenas está disponível em Centros Hospitalares de referência, Hospitais de Ensino, ou sujeita a marcação prévia. Por último, a radiografia constitui o método imagiológico de referência numa abordagem inicial ao paciente com alterações respiratórias, de modo a diferenciar doença cardíaca de respiratória. Considera-se o *gold standard* para deteção de edema pulmonar ou derrame pleural, para além de permitir verificar a existência de aumentos vasculares. (Côte et al. 2011, Ettinger et al. 2017, Luis Fuentes et al. 2020)

3.1.4. Objectivo

Este estudo realiza uma análise retrospectiva, tendo por objetivo a avaliação de diferentes Índices radiográficos na diferenciação de gatos com e sem DC, determinando a sua capacidade diagnóstica na deteção de gatos com doença cardíaca, DC sem ou associada a DAE, e DC com envolvimento do coração direito, face aos pacientes saudáveis.

3.2. Materiais e Métodos

3.2.1. Amostra

Selecionaram-se um conjunto de animais que foram observados no Hospital Escolar Veterinário da Universidade de Lisboa desde julho de 2017 a outubro de 2019, tendo-se para este efeito consultado o software de gestão *GuruVet®*, em vigor neste centro hospitalar. Deste modo, analisaram-se os vários potenciais candidatos com base nos critérios de seleção aplicados neste estudo retrospectivo.

3.2.2. Critérios de inclusão

Realização de um exame radiográfico LL direito e um exame ecocardiográfico; ecocardiografias efetuadas pelo mesmo especialista; idade superior a 6 meses; qualidade da radiografia aceitável para as medições necessárias.

3.2.3. Critérios de exclusão

Presença de derrame pleural ou outra alteração que limite a observação da silhueta cardíaca (massa mediastínica, por exemplo); intervalo temporal entre a radiografia e a ecocardiografia superior a 12 dias; posicionamento muito alterado no exame radiográfico;

anomalias nas vértebras torácicas, costelas ou estérnebras; presença de derrame pericárdico na ecocardiografia.

Obteve-se, deste modo, um total de 10 gatos sem DC e 21 gatos com DC, mediante confirmação diagnóstica por ecocardiografia. Ainda com base nos resultados ecocardiográficos, os 21 gatos doentes cardíacos subdividiram-se em dois grupos, com DC esquerda e com DC direita, sendo que no primeiro grupo formaram-se subgrupos relativos ao grau de dilatação atrial. O grau de dilatação atrial obteve-se por meio do rácio AE/Ao, onde valores inferiores a 1,5 classificaram-se como gatos sem DAE, entre 1,5 a 2 com DAE ligeira a moderada, e superior a 2 com DAE grave.

3.2.4. Medições Radiográficas

As radiografias em projeção LL direita obtiveram-se no formato digital, tendo sido efetuadas as medições necessárias em formato DICOM, através do programa *RadiAnt DICOM Viewer®* (64 bit) para Windows. Deste modo, retiraram-se as seguintes medidas:

- Comprimento (C): distância entre o ápex cardíaco e a carina, em cm;
- Largura (L): dimensão do eixo perpendicular ao eixo do comprimento, na região de maior largura cardíaca, em cm;
- Quarta Estérnebra (S4): comprimento da quarta estérnebra, em cm;
- Quarta Vértebra Torácica (T4): comprimento da quarta vértebra torácica, em cm;
- VHS: *Vertebral Heart Score* obtido segundo descrito por Buchanan and Litster (2000), em v.

Todas estas medições encontram-se exemplificadas na **Figura 1**, abaixo representada.

Estas medidas aplicaram-se para obtenção dos seguintes Índices radiográficos: L; C; VHS; $C \times L$; $C \times L / S4$; $C \times L / T4$; $(C + L) / S4$.

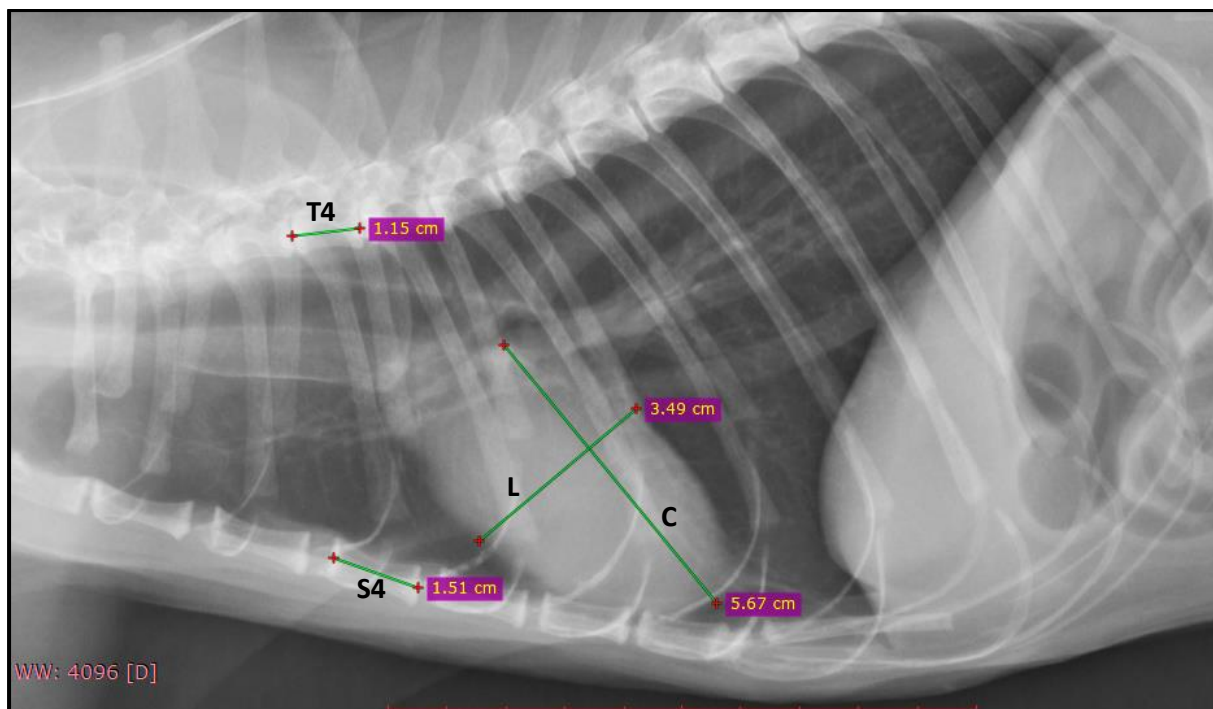


Figura 1: Radiografia LL com visualização e medições efetuadas através do programa *RadiAnt DICOM Viewer*®: C- Comprimento da silhueta cardíaca; L- Largura da silhueta cardíaca; S4- Comprimento da quarta estérnebra; T4- Comprimento da quarta vértebra torácica.

3.2.5. Análise Estatística

A análise estatística elaborou-se com recurso aos programas SPSS (64 bit), RStudio®, e Excel® do Microsoft Office 2016.

Inicialmente efetuou-se uma análise descritiva da população e variáveis em estudo. Para averiguar a normalidade dos dados quantitativos recolhidos realizou-se o teste de Shapiro-Wilk. Na análise do Peso e Idade da amostra recorreu-se ao teste t-student para verificar a existência de diferença significativa entre grupos de gatos saudáveis (N) e doentes cardíacos (DC). Para este mesmo efeito, mas relativo ao Sexo, utilizou-se o teste de Fisher.

Como testes de significância estatística entre grupos de gatos face aos diversos Índices radiográficos usaram-se o *One Way Analysis of Variance* (ANOVA) e o teste de variáveis Mann-Whitney.

Adicionalmente, aplicou-se o Teste de correlação de Spearman entre o grau de dilatação atrial esquerda (DAE) e os Índices radiográficos, de modo a quantificar o grau de associação entre estas variáveis.

Por último, com a finalidade de avaliar cada um dos Índices radiográficos no que respeita à sua capacidade de diferenciação entre animais doentes e saudáveis, obtiveram-se curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), tendo-se determinado a área abaixo da curva (AUC), bem como a sensibilidade e especificidade de variados valores *cutoff* dos Índices radiográficos selecionados para doença cardíaca, com e sem DAE, e doença cardíaca direita.

Adicionalmente foram incluídos valores de razões de verossimilhança (*Likelyhood Ratios*) positiva (PLR) e negativa (NLR).

Consideraram-se valores de $p < 0.05$ como contendo significância estatística.

3.3. Resultados

3.3.1. Caracterização da amostra

Neste estudo, analisou-se uma amostra total de 31 gatos, 10 saudáveis (50% machos e 50% fêmeas) e 21 doentes cardíacos (62% machos e 38% fêmeas), como representado no **Gráfico 1**, estando as raças especificadas no **Gráfico 2**.

A média e desvio-padrão de pesos e idades nos pacientes saudáveis situa-se nos $4,35 \pm 1,8$ Kg e $10,8 \pm 6.36$ anos, e nos 3.74 ± 1.41 Kg e 11.6 ± 6 anos nos doentes cardíacos, respetivamente (**Tabela 1**).

Tabela 1: Caracterização da amostra de gatos Doentes Cardíacos e Normais, relativamente à Idade e ao Peso.

	Doentes Cardíacos		Saudáveis	
	Idade	Peso	Idade	Peso
Média	11,571	3,736	10,8	4,349
Desvio-padrão	6,026	1,4088	6,365	1,804
Mediana	13	3,7	14	4,8
Variância	36,3163	1,985	40,51	3,253

Gráficos 1 e 2: Caracterização da amostra de gatos Doentes Cardíacos e Normais quanto à sua Raça e Sexo.

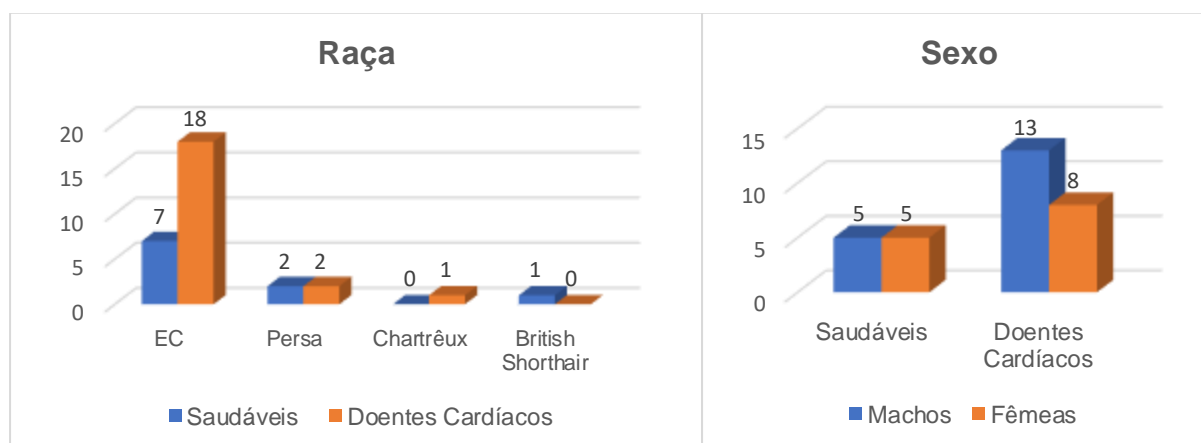


Tabela 2: Teste de Normalidade (Shapiro-Wilk) e de significância estatística (T-student) relativo às variáveis Peso e Idade.

Shapiro-Wilk®	W	P-value	Teste t-student	
Idade	0,907	0,791	>0,05 - Dist. N	0,103
Peso	0,979	0,791	>0,05 - Dist. N	0,274

Dist. N- Distribuição Normal.

O teste de Shapiro Wilk permitiu comprovar a normalidade dos dados para as variáveis Peso e Idade. Com a verificação positiva deste critério, procedeu-se, então, ao Teste *t-student*, de modo a verificar a significância estatística entre os grupos N e DC para as referidas variáveis. Este demonstrou não existir diferença estatisticamente relevante entre Peso ou Idade, e a presença de doença cardíaca, com $P > 0,05$ (0,10 e 0,27, respetivamente) (**Tabela 2**). Por outro lado, pelo teste de Fisher aplicado ao Sexo, verificou-se maior força de associação desta doença nos machos (*odds-ratio* de 0,625) (**Tabela 3**).

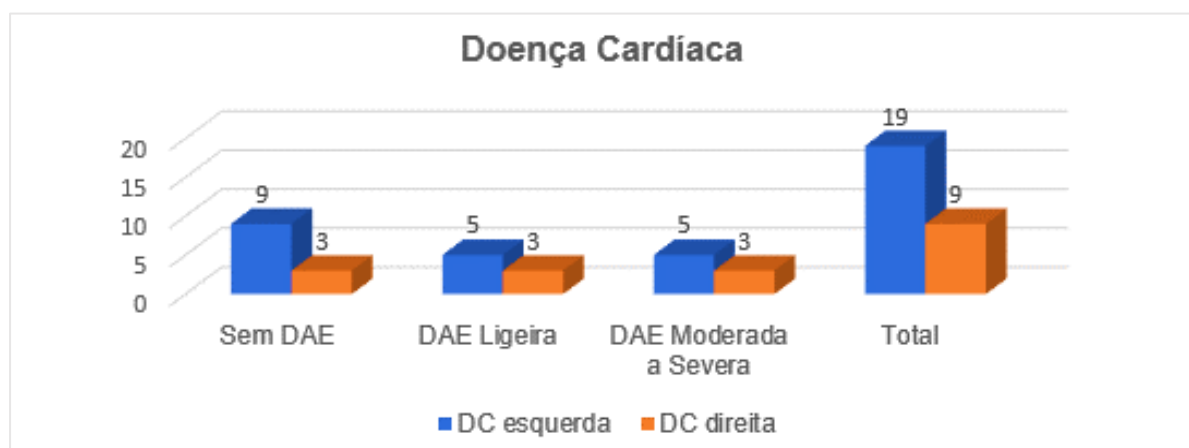
Tabela 3: Teste de Fisher para análise do Sexo em gatos com Doença Cardíaca comparativamente aos Normais.

Teste de Fisher ®	P-value	Odds-ratio	IC 95%
Sexo	0,845	0,625	0,134 Inf.

IC- Intervalo de Confiança.

No grupo de 21 gatos doentes cardíacos, 9 integraram-se na categoria de DC direita, onde, apenas 2, detinham exclusivamente envolvimento do coração direito, e os restantes 7 de ambos os lados. Os 12 doentes remanescentes constituem os gatos com DC esquerda, os quais se subdividiram em diferentes graus de DAE, conforme ilustrado no **Gráfico 3**, abaixo representado. Como tal, dos 21 gatos com DC, apenas 10 apresentam DAE.

Gráfico 3: Subdivisão do grupo de gatos com Doença Cardíaca em direita ou esquerda, e nesta última, nos diferentes graus de DAE.



DAE- Dilatação Atrial Esquerda; DC- Doença Cardíaca.

O diagnóstico ecocardiográfico permitiu confirmar os gatos contendo DC e os saudáveis, tendo-se obtido os seguintes diagnósticos prováveis no grupo de doentes cardíacos (21 gatos):

- 1 UCM ou CMH;
- 9 CMH;
- 1 CMH secundária a hipertiroidismo;
- 3 CMH + Insuficiência tricúspide;
- 1 CMH 2ª a hipertensão sistémica + Insuficiência tricúspide;
- 1 DC 2ª a miocardite, UCM, *burn out* de outra CM + Insuficiência tricúspide;
- 1 DC esquerda secundário a fluídos ou metabólica;
- 2 CMR ou UCM + Insuficiência tricúspide;
- 1 Insuficiência tricúspide secundário a doença pulmonar;
- 1 Insuficiência tricúspide (valvulopatia crónica).

No **Anexo 1** constam os dados retirados de cada um dos gatos da amostra conseguida, de forma pormenorizada.

3.3.2. Análise dos diferentes Índices Radiográficos Cardíacos

No **Anexo 2** encontram-se discriminadas as várias medições efetuadas para a totalidade dos gatos da amostra adquirida. Na **Tabela 4** encontra-se detalhada a análise descritiva dos diferentes Índices radiográficos estudados, contendo a média e desvio-padrão, ou mediana (quando a distribuição da variável analisada não cumpre o requisito de normalidade), para os diferentes grupos de gatos. Adicionalmente, encontram-se destrinçadas as diferenças estatisticamente significativas entre grupos de gatos, mediante símbolos colocados ao longo da Tabela. Este estudo de significância entre grupos realizou-se mediante o ANOVA para as variáveis com distribuição Normal, e o teste Mann-Whitney para variáveis com distribuição não normal.

Tabela 4: Análise descritiva de cada um dos Índices Cardíacos Radiográficos estudados face aos diferentes grupos de gatos.

	N	DC	DC sem DAE	DAE L	DAE M a S	DC Dta.
N	10	21	11	5	5	9
AE/Ao	1,3 ± 0,10	1,6 ± 0,39 \$	1,31 ± 0,10	1,65 ± 0,04 & !	2,2 ± 0,26 & "	-
VHS	7,96 ± 0,42	8,87 ± 1,01 \$	8,1	9,42 ± 0,55 & #	9,62 ± 0,45 &	9,47 ± 1,09 &
Comp.	5,18 ± 0,72	5,9 ± 0,87 \$	5,5	5,8 ± 0,93	6,3 ± 0,58 \$	6,15 ± 1,05 \$
Largura	3,61	4,06	3,61	4,28 ± 0,72 #	4,69 ± 0,27	4,69 ± 0,98

C x L	19,41 ± 1,73	22,9	19,79	25,45 ± 7,54 \$	29,51 ± 3,13 &	29,79 ± 11,51 \$
C x L/S4	13,5 ± 1,27	16,66	13,19	18,22 ± 4,29 \$	19,12 ± 1,84 &	20 ± 6,18 &
C x L/T4	18,61 ± 1,65	22,95	18,5	26,36 ± 6,3 &	27,01 ± 1,97 &	28,14 ± 8,27 &
(C + L)/S4	6,26 ± 0,51	6,82 ± 0,85	6,11	7,32 ± 0,74 \$	7,13 ± 0,4 &	7,37 ± 0,94 &

Dados com distribuição normal encontram-se sob a forma de Média ± Desvio-padrão, e sem distribuição normal sob Média ± Mediana. N- gatos normais; DC- gatos com doença cardíaca; DAE- Dilatação Atrial Esquerda; L- Ligeira; M- Moderada; S- Grave; Dta.- direita; C- Comprimento; L- Largura; T4- Comprimento da quarta vértebra torácica; S4- Comprimento da quarta estérnebra; VHS- *Vertebral Heart Score*.

&- P<0,01 face ao N

\$- P<0,05 face ao N

"- P<0,01 face a DAE L

!- P<0,01 face a sem DAE

#- P<0,05 face a sem DAE

Nos pacientes normais, verificou-se, na totalidade dos Índices radiográficos um valor médio menor face aos Doentes Cardíacos. Nos gatos com DC constatou-se um aumento destes valores no sentido de sem DAE para DAE moderada a grave, com a exceção do (C + L)/S4, onde a DAE moderada a grave apresentou um valor inferior (7,13 ± 0,4) face à DAE ligeira (7,32 ± 0,74).

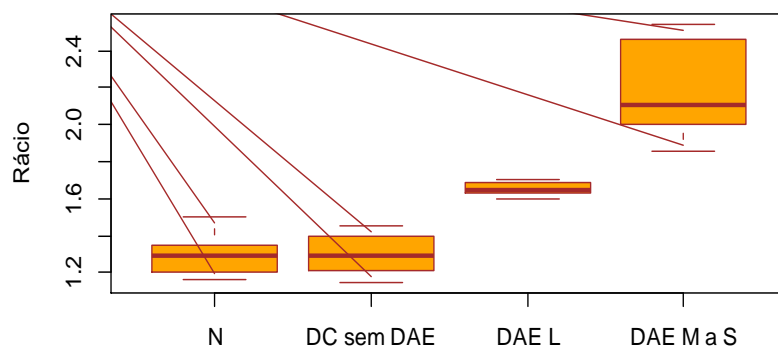
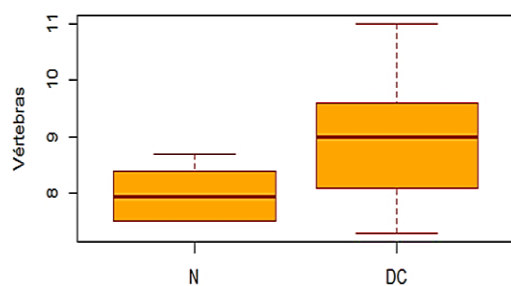
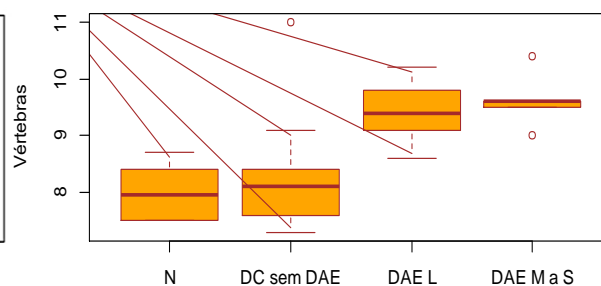
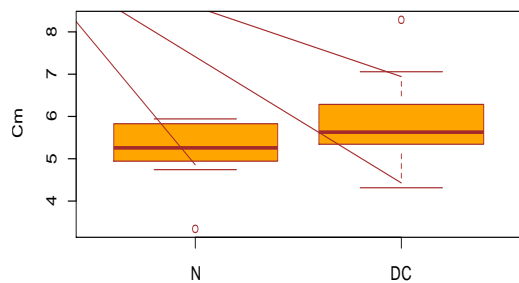
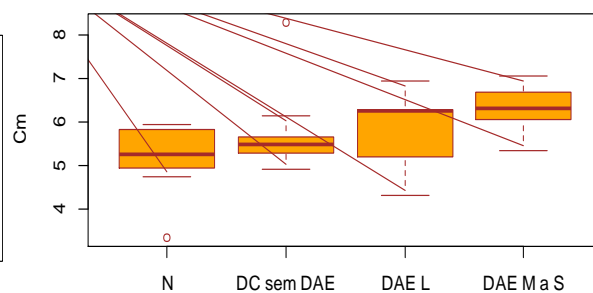
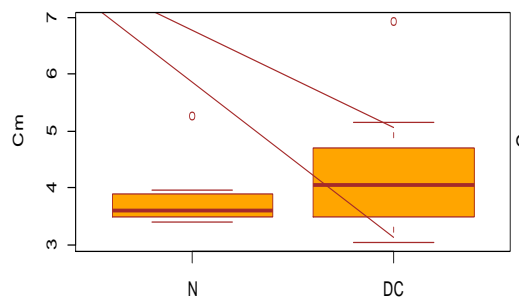
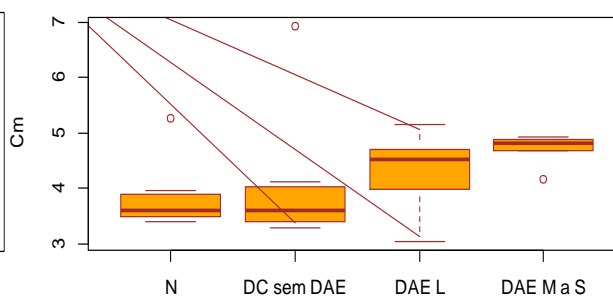
O VHS revelou uma média de 8v nos gatos saudáveis, em oposição à de 8,9v nos doentes, onde pacientes com DAE apresentaram valores muito semelhantes entre os diferentes graus de dilatação, só diferindo significativamente face os sem DAE (P<0,05) e aos N (P<0,01). Ainda para o VHS, de forma semelhante, a DC direita (dta.) também demonstrou significância estatística face aos gatos N (P<0,01). Este Índice, juntamente com o Comprimento, constituem os únicos com diferença significativa na distinção entre a totalidade de doentes cardíacos e N (P<0,05).

O Comprimento revelou também significância estatística entre grupos com DAE M a S e DC direita, face aos N (P<0,05).

A Largura apenas apresentou significância estatística na comparação entre grupos de DAE L face a sem DAE (P<0,05).

As fórmulas C x L; C x L/S4; C x L/T4; (C + L)/S4, revelaram todas significância estatística entre grupos com DAE e DC direita, face a N (P<0,05 ou P<0,01).

Para melhor detalhe visual destas diferenças entre os dados obtidos, efetuaram-se diagramas de caixa comparando os vários grupos face a cada um dos Índices radiográficos estudados, presentes nas **Figuras 2 e 3** abaixo representadas.

A**Análise do Rácio AE/Ao e Subgrupos de Dilatação Atrial****B****Análise VHS****Análise do VHS e Subgrupos de Dilatação Atrial****C****Análise Comprimento****Análise do Comprimento e Subgrupos de Dilatação Atrial****D****Análise Largura****Análise da Largura e Subgrupos de Dilatação Atrial**

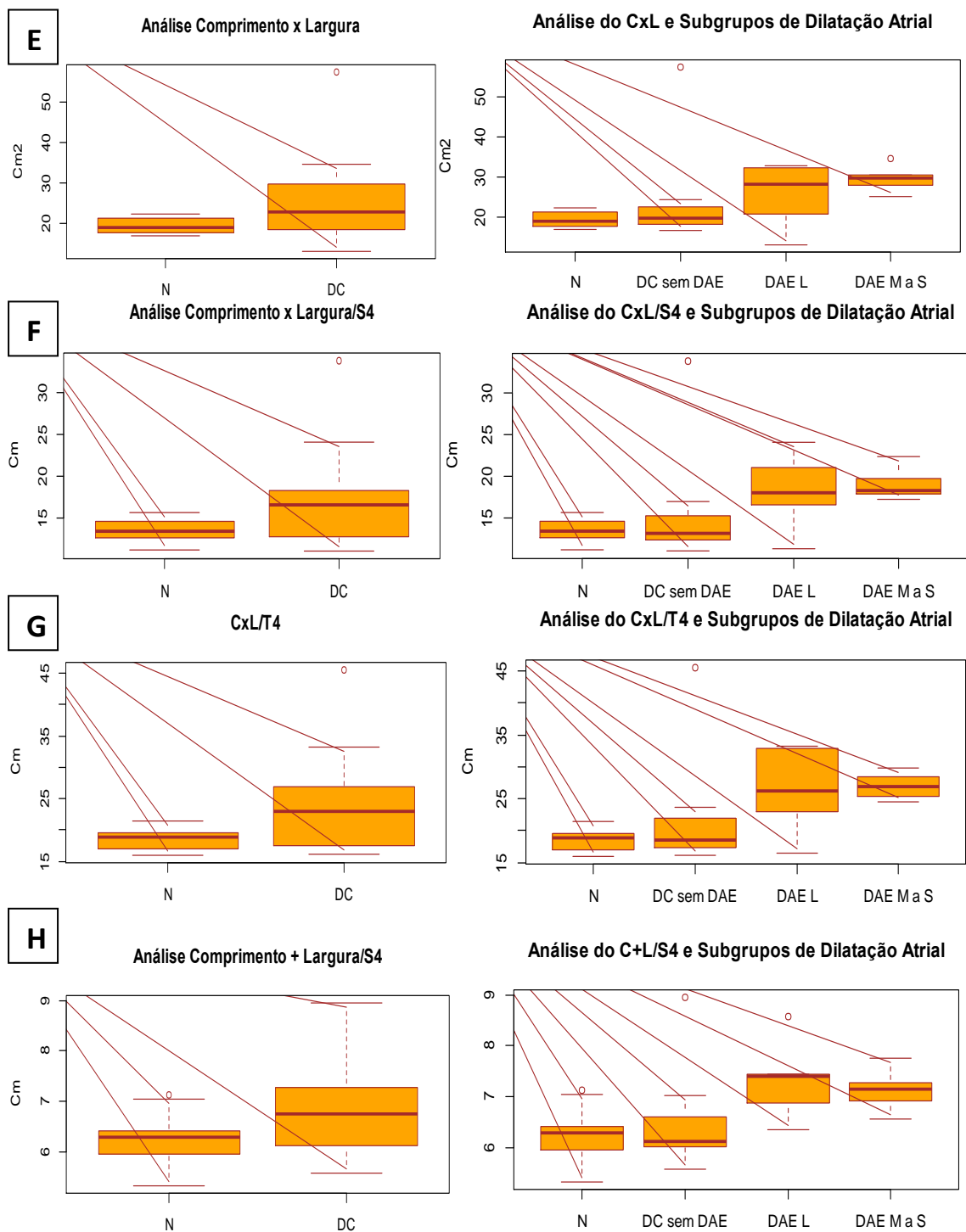


Figura 2: Diagramas de caixa de análise comparativa dos Índices radiográficos, entre Doentes Cardíacos e Normais, e entre Doentes Cardíacos com diferentes graus de dilatação atrial esquerda (DC sem DAE, DAE L, DAE M a S) e Normais (N): A- AE/Ao entre gatos normais e gatos com diferentes graus de DAE; B- VHS (*Vertebral Heart Score*); C- Comprimento; D- Largura; E- CxL; F- CxL/S4; G- CxL/T4; H- (C+L)/S4.

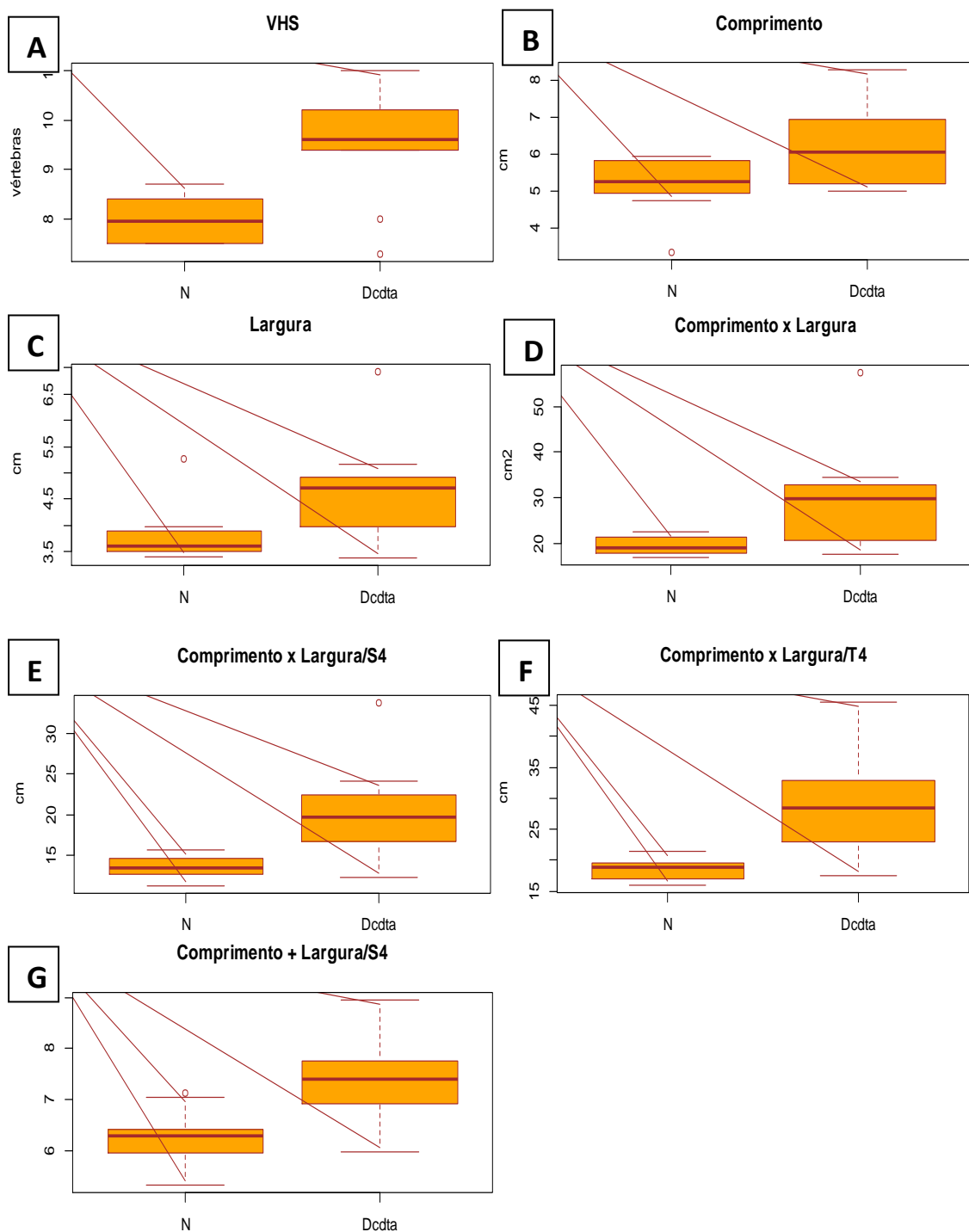


Figura 3: Diagramas de caixa de análise comparativa dos Índices radiográficos, entre Doentes Cardíacos com envolvimento do coração direito (Dcdta) e Normais (N). A- VHS (*Vertebral Heart Score*); B- Comprimento; C- Largura; D- CxL; E- CxL/S4; F- CxL/T4; G- (C+L)/S4.

3.3.3. Associação entre os diferentes Índices Radiográficos e DAE

A análise da associação entre os Índices radiográficos e o rácio AE/Ao realizou-se através do coeficiente de correlação de Spearman, uma vez que nem todos os dados relativos às variáveis radiográficas cumpriam uma distribuição normal (avaliação efetuada pelo teste de Shapiro-Wilk), alcançado os resultados sumarizados na **Tabela 5**.

Tabela 5: Coeficiente de Correlação de Spearman entre Índices radiográficos estudados e rácio AE/Ao

AE/Ao	Rho (ρ)	P-value
VHS	0,506	0,00372
Comprimento	0,491	0,00507
Largura	0,386	0,0319
C X L	0,522	0,00259
C x L/S4	0,569	0,000844
C x L/T4	0,498	0,00433
(C+L)/S4	0,547	0,00145

Rho (ρ)- coeficiente de correlação de Spearman; C- Comprimento; L- Largura; T4- Comprimento da quarta vértebra torácica; S4- Comprimento da quarta estérnebra; VHS- *Vertebral Heart Score*.

Os vários Índices cardíacos radiográficos apresentaram correlação com a DAE significativa estatisticamente ($P < 0,05$), destacando-se, por ordem decrescente de correlação, C x L/S4 (ρ de 0,57); (C + L)/S4 (ρ de 0,55); C x L (ρ de 0,52); VHS (ρ de 0,51), correspondendo estes valores a uma correlação positiva moderada com o rácio AE/Ao, e, portando, com a DAE.

3.3.4. Curva ROC e AUC para os diferentes Índices Radiográficos

As curvas ROC e respetiva AUC possibilitaram a análise da capacidade diagnóstica dos diferentes Índices radiográficos na distinção entre gatos normais, comparativamente a gatos com DC, com DC sem DAE, com DC com DAE (Ligeira, e Moderada a Grave), e com DC direita. Adicionalmente, selecionaram-se valores *cutoff* para cada Índice, revelando a sua sensibilidade e especificidade, bem como os valores de PLR e NLR. Estes resultados encontram-se presentes nas **Tabelas 6 a 9** e **Gráficos 4 a 7**.

3.3.4.1. Distinção entre gatos saudáveis e gatos com DC

A maioria das fórmulas radiográficas revelaram uma capacidade diagnóstica aceitável na distinção entre gatos normais e com DC, com AUC superior a 0,700, com exceção da Largura (0,631), e do C + L/S4 (0,695). O VHS revelou a maior poder diagnóstico (AUC de 0,762), com um valor *cutoff* mais equilibrado entre sensibilidade e especificidade (71% e 70%, respetivamente) de 8,2v. Aumentando a especificidade para 90% este valor passa a 8,5v (sensibilidade de 62%).

Os Índices C x L; C x L/S4; e C x L/T4 representam aqueles com maior poder diagnóstico, após o VHS, com AUC de 0,719. O C x L apresenta valores *cutoff* com maior equilíbrio de sensibilidade e especificidade de 19,6 cm² (71% sensibilidade, 60% especificidade), e de 20,5 cm² (67% sensibilidade, 70% especificidade). Para C x L/S4, estes valores são de 14,7 cm (67% sensibilidade, 80% especificidade) e 14,8 cm (62% sensibilidade, 90% especificidade). Por fim, face a C x L/T4, obteve-se um *cutoff* melhor de 21,61 cm (62% sensibilidade, 100% especificidade). O Comprimento surge seguidamente,

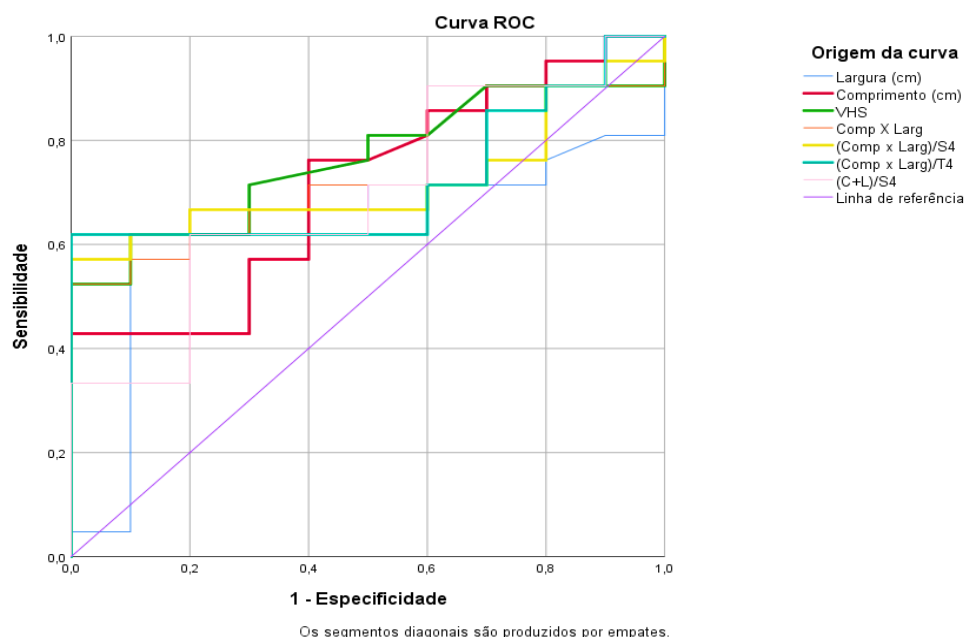
com AUC de 0,712, apresentando um *cutoff* balanceado de 5,33 cm (76% sensibilidade, 60% especificidade). Por último, surge a Largura (cm), com AUC de 0,631, e *cutoff* de 3,98 cm (62% sensibilidade, 90% especificidade). Os diferentes resultados encontram-se mais detalhados na **Tabela 6**, e ilustrados pelo **Gráfico 4**.

Tabela 6: Capacidade diagnóstica dos Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca

Índice Radiográfico	AUC \pm SE	IC 95%	Cutoff	Sensibilidade	Especificidade	PLR	NLR
Comprimento (cm)	0,712 \pm 0,095	0,526-0,898	3,83	1	0,1	1,1	0
			5,33	0,76	0,6	1,9	0,4
			5,55	0,57	0,7	1,9	0,614
			6	0,43	1	NA	0,57
Largura (cm)	0,631 \pm 0,106	0,423-0,839	2,1	1	0	1	NA
			3,42	0,81	0,1	0,9	1,9
			3,73	0,67	0,6	1,675	0,55
			3,98	0,62	0,9	6,2	0,422
			6,1	0,04	1	NA	0,96
VHS	0,762 \pm 0,084	0,596-0,927	6,3	1	0	1	NA
			7,6	0,91	0,3	NA	0,05
			8,2	0,71	0,7	2,367	0,414
			8,5	0,62	0,9	6,2	0,422
			8,9	0,52	1	NA	0,48
C x L	0,719 \pm 0,090	0,543-0,896	12,2	1	0	1	NA
			19,6	0,71	0,6	1,775	0,483
			20,5	0,67	0,7	2,233	0,471
			22,6	0,52	1	NA	0,48
C x L/S4	0,719 \pm 0,091	0,540-0,898	10,1	1	0	1	NA
			14,7	0,67	0,8	3,35	0,413
			14,8	0,62	0,9	6,2	0,422
			15,7	0,57	1	NA	0,43
C x L/T4	0,719 \pm 0,092	0,538-0,900	15,02	1	0	1	NA
			18,52	0,67	0,4	1,117	0,825
			21,61	0,62	1	NA	-61
(C + L)/S4	0,695 \pm 0,098	0,503-0,887	4,33	1	0	1	NA
			6,44	0,62	0,8	3,1	0,475
			7,13	0,33	1	NA	0,67

AUC- área abaixo da curva (média \pm erro padrão (SE)); CI- Intervalo de Confiança; C-Comprimento; L- Largura; T4- comprimento da quarta vértebra torácica; S4- comprimento da quarta estérnebra; VHS- *Vertebral Heart Score*; PLR- *Positive Likelihood Ratio*; NLR- *Negative Likelihood Ratio*.

Gráfico 4: Curva ROC dos vários Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca



ROC- Receiver Operating Characteristic; Comp- Comprimento; Larg- Largura; C- Comprimento; L- Largura; T4- comprimento da quarta vértebra torácica; S4- comprimento da quarta estérnebra; VHS- Vertebral Heart Score.

3.3.4.2. Distinção entre gatos saudáveis e gatos com DC sem DAE

Todos os Índices apresentaram valores de AUC abaixo de 0,700, indiciando pouca capacidade diagnóstica dos mesmos na deteção de doença cardíaca sem DAE. No entanto, o Comprimento revelou o maior AUC (0,623), seguido do C x L (0,582). O valor *cutoff* determinado no Comprimento com maior equilíbrio entre especificidade e sensibilidade (73% e 60%, respetivamente), foi de 5,34 cm. As fórmulas CxL; CxL/S4; e CxL/T4 apresentaram valores de AUC de 0,582, o primeiro, e 0,545 as duas últimas, com valores *cutoff* balanceados de 19,6 cm² (56% sensibilidade, 60% especificidade); 14,7 cm (46% sensibilidade, 80% especificidade); e 18,1 cm (55% sensibilidade, 40% especificidade), respetivamente.

O Comprimento e o C x L mencionados acima detém, por conseguinte, maior capacidade de deteção destes doentes sem DAE, comparativamente ao VHS (AUC de 0,555). Os resultados encontram-se mais aprofundados na **Tabela 7**, e visualizados no **Gráfico 5**.

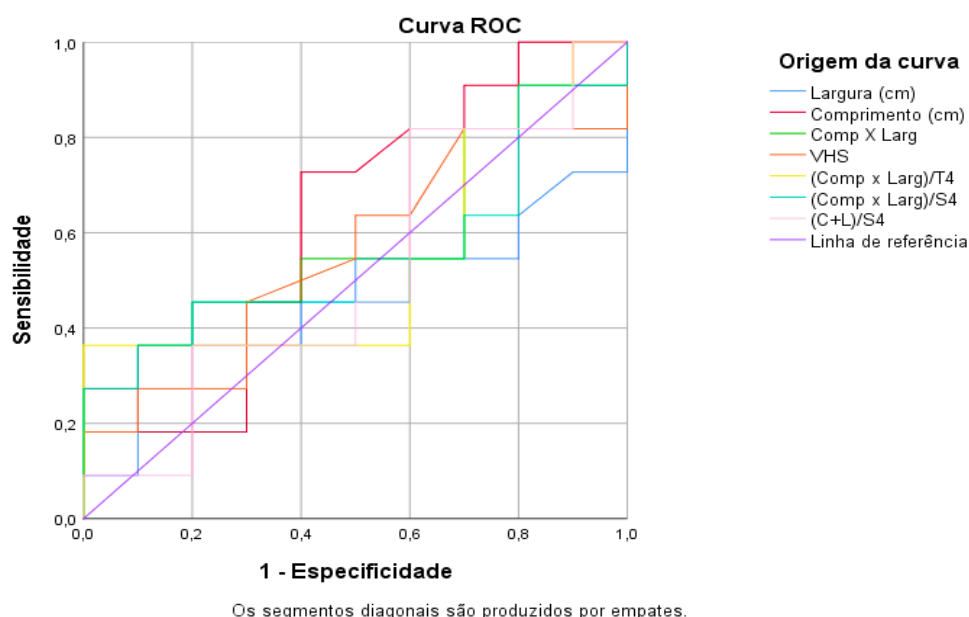
Tabela 7: Capacidade diagnóstica dos Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca sem dilatação atrial esquerda

Índice Radiográfico	AUC ± SE	IC 95%	Cutoff	Sensibilidade	Especificidade	PLR	NLR
	0,623 ± 0,128	0,373-0,873	2,35	1	0	1	NA
			5,34	0,73	0,6	1,825	0,45

Comprimento (cm)			6,04	0,18	1	NA	0,818
Largura (cm)	0,468 ± 0,133	0,208-0,728	2,3	1	0	1	NA
			3,6	0,55	0,4	0,917	1,125
			3,73	0,46	0,6	1,15	0,9
			3,98	0,36	0,9	3,6	0,711
			6,1	0,091	1	NA	0,909
VHS	0,555 ± 0,129	0,301-0,808	6,3	1	0	1	NA
			8,1	0,55	0,5	1,1	0,9
			8,9	0,18	1	NA	0,82
C x L	0,582 ± 0,129	0,329-0,835	15,6	1	0	1	NA
			17,9	0,81	0,3	1,157	0,633
			19,6	0,56	0,6	1,4	0,733
			22,6	0,27	1	NA	0,73
C x L/S4	0,545 ± 0,132	0,286-0,805	10,1	1	0	1	NA
			12	0,91	0,2	1,138	0,45
			14,7	0,46	0,8	2,3	0,675
			15,7	0,27	1	NA	0,73
C x L/T4	0,545 ± 0,134	0,283-0,808	15	1	0	1	NA
			18,1	0,55	0,4	0,917	1,125
			21,6	0,36	1	NA	0,64
(C + L)/S4	0,518 ± 0,132	0,260-0,776	4,33	1	0	1	NA
			6,28	0,46	0,5	0,92	1,08
			8,03	0,1	1	NA	0,9

AUC- área abaixo da curva (média ± erro padrão (SE)); CI- Intervalo de Confiança; C-Comprimento; L- Largura; T4- comprimento da quarta vértebra torácica; S4- comprimento da quarta estérnebra; VHS- *Vertebral Heart Score*; PLR- *Positive Likelihood Ratio*; NLR- *Negative Likelihood Ratio*.

Gráfico 5: Curva ROC dos vários Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca sem DAE



ROC- Receiver Operating Characteristic; Comp- Comprimento; Larg- Largura; C- Comprimento; L- Largura; T4- comprimento da quarta vértebra torácica; S4- comprimento da quarta estérnebra; VHS- Vertebral Heart Score.

3.3.4.3. Distinção entre gatos saudáveis e gatos com DC associada a DAE

Todos os Índices radiográficos apresentaram uma capacidade diagnóstica de diferenciação dos gatos doentes cardíacos com DAE boa, a muito boa, na qual se destaca o VHS com AUC de 0,990, onde os valores *cutoff* com sensibilidade e especificidade de 100%, foram 8,5 (90% especificidade) e 8,9v (90% sensibilidade), respetivamente. Outros Índices com poder discriminatório de diferenciação entre gatos saudáveis e com DC com DAE muito boa (0,910) são C x L/S4, e C x L/T4, com *cutoffs* melhores de 16.2 cm (sensibilidade de 90% e especificidade de 100%) e 21.1 cm (sensibilidade e especificidade de 90%), respetivamente. Os vários resultados encontram-se mais pormenorizados na **Tabela 8**, e ilustrados pelo **Gráfico 6**.

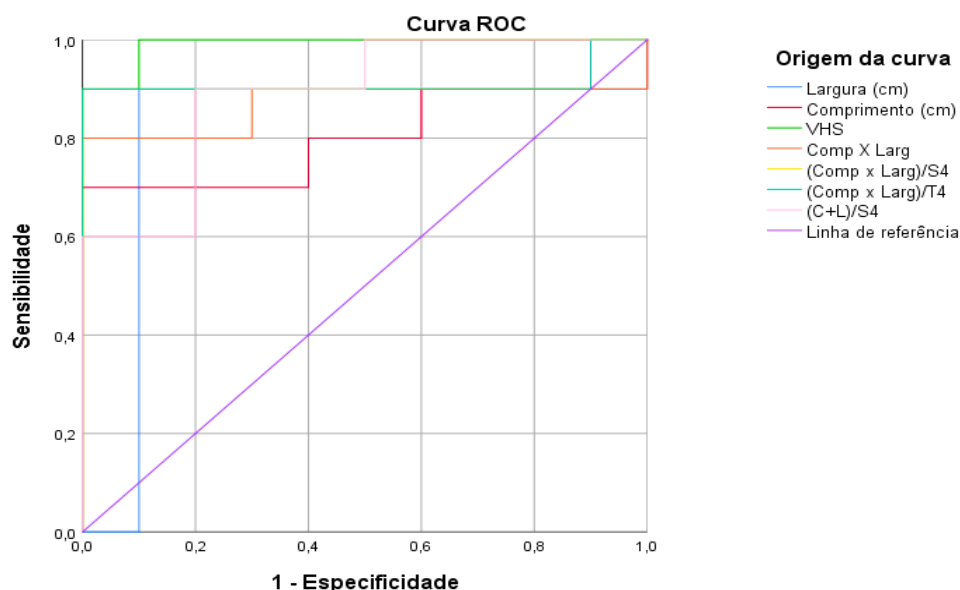
Tabela 8: Capacidade diagnóstica dos Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca com dilatação atrial esquerda.

Índice Radiográfico	AUC \pm SE	IC 95%	Cutoff	Sensibilidade	Especificidade	PLR	NLR
Comprimento (cm)	0,810 \pm 0,106	0,602 -1	2,4	1	0	1	NA
			5,3	0,8	0,6	2	0,333
			6	0,7	1	NA	0,3

Largura (cm)	0,810 ± 0,121	0,573 -1	2,1	1	0	1	NA
			4	0,9	0,9	9	0,111
			5,04	0,1	0,9	1	1
VHS	0,990 ± 0,016	0,958 -1	6,5	1	0	1	NA
			8,5	1	0,9	10	0
			8,9	0,9	1	NA	0,1
C X L	0,870 ± 0,098	0,678 -1	12,15	1	0	1	NA
			20,5	0,9	0,7	3	0,143
			23,7	0,8	1	NA	0,2
C x L/S4	0,910 ± 0,086	0,741 -1	10,3	1	0	1	NA
			16,2	0,9	1	NA	0,1
C x L/T4	0,910 ± 0,086	0,741 -1	15	1	0	1	NA
			21,1	0,9	0,9	9	0,11
			22,18	0	1	NA	1
(C + L)/S4	0,890 ± 0,073	0,748 -1	4,3	1	0	1	NA
			6,3	1	0,5	2	0
			6,5	0,9	0,8	4,5	0,125
			7,1	0,6	1	NA	0,4

AUC- área abaixo da curva (média ± erro padrão (SE)); CI- Intervalo de Confiança; C-Comprimento; L- Largura; T4- comprimento da quarta vértebra torácica; S4- comprimento da quarta estérnebra; VHS- *Vertebral Heart Score*; PLR- *Positive Likelihood Ratio*; NLR- *Negative Likelihood Ratio*

Gráfico 6: Curva ROC dos vários Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca associada a DAE



ROC- Receiver Operating Characteristic; Comp- Comprimento; Larg- Largura; C- Comprimento; L- Largura; T4- comprimento da quarta vértebra torácica; S4- comprimento da quarta estérnebra; VHS- Vertebral Heart Score.

3.3.4.4. Distinção entre gatos saudáveis e gatos com DC associada a envolvimento do coração direito

Os Índices radiográficos apresentam todos eles grande capacidade diagnóstica, com AUC aceitável ou bom (>0.700), na detecção de gatos portadores de DC com envolvimento do coração direito. Dentro destes, o C x L/T4 e o (C + L)/S4 detêm maior poder diagnóstico, com AUC de 0,844 em ambos. O C x L/T4 contém um *cutoff* de 20,2 cm (sensibilidade de 78% e especificidade de 100%). O (C + L)/S4 apresenta um *cutoff* de 6,7 (sensibilidade de 78% e especificidade de 80%), e, maximizando a especificidade (100%), de 7,2 (67% sensibilidade).

Por outro lado, também com boa capacidade diagnóstica, encontram-se o VHS e o C x L/S4, ambos contendo AUC de 0,833. O primeiro exibe um *cutoff* mais equilibrado de 9,1v, enquanto que o segundo índice revela um *cutoff* de 16,2 cm (ambos com 78% de sensibilidade e 100% de especificidade). Os dados apresentam-se com maior detalhe na **Tabela 9**, e ilustrados no **Gráfico 7**.

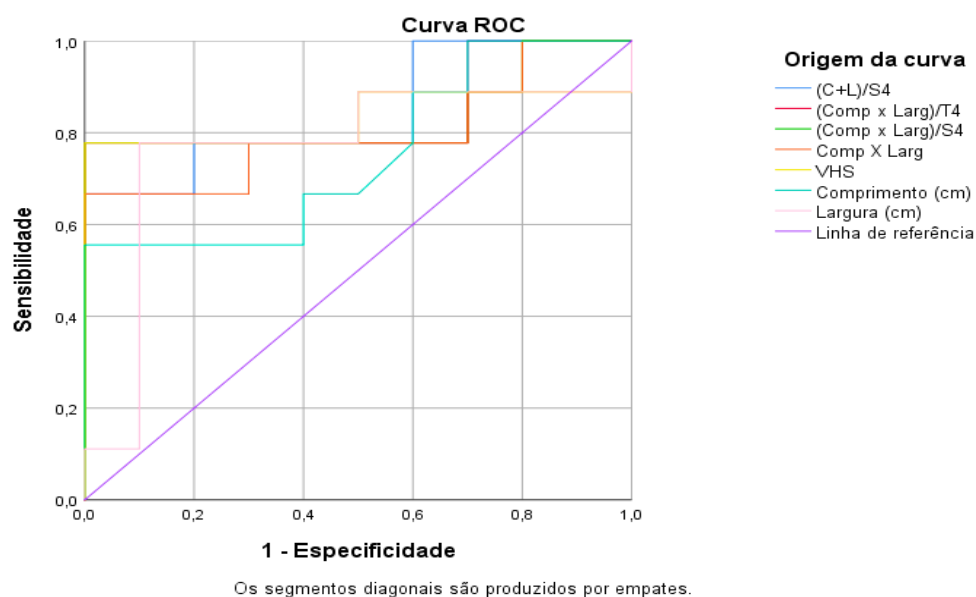
Tabela 9: Capacidade diagnóstica dos Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca direita ou com envolvimento do coração direito.

Índice Radiográfico	AUC \pm SE	IC 95%	Cutoff	Sensibilidade	Especificidade	PLR	NLR
Comprimento (cm)	0,750 \pm 0,117	0,52-0,979	2,4	1	0	1	NA
			5,3	0,67	0,6	1,675	0,55

			6	0,56	0	0,56	NA
Largura (cm)	0,767 ± 0,125	0,522 -1	2,4	1	0	1	NA
			3,6	0,89	0,5	1,78	0,22
			3,98	0,78	0,9	7,8	0,244
			6,1	0,11	1	NA	0,89
VHS	0,833 ± 0,114	0,610 -1	6,3	1	0	1	NA
			7,9	0,89	0,5	1,78	0,22
			9,1	0,78	1	NA	0,22
C x L	0,800 ± 0,112	0,580 -1	15,93	1	0	1	NA
			17,9	0,89	0,3	1,27 1	0,367
			20,5	0,78	0,7	2,6	0,314
			23,7	0,67	1	NA	0,33
C x L/S4	0,833 ± 0,114	0,618 -1	10,3	1	0	1	NA
			12,75	0,89	0,3	1,27 1	0,367
			16,2	0,78	1	NA	0,22
C x L/T4	0,844 ± 0,104	0,640 -1	15	1	0	1	NA
			17,5	0,89	0,3	1,27 1	0,367
			20,2	0,78	1	NA	0,22
(C + L)/S4	0,844 ± 0,095	0,658 -1	4,33	1	0	1	NA
			6,03	0,89	0,4	1,48 3	0,275
			6,7	0,78	0,8	3,9	0,275
			7,2	0,67	1	NA	0,33

AUC- área abaixo da curva (média ± erro padrão (SE)); CI- Intervalo de Confiança; C-Comprimento; L- Largura; T4- comprimento da quarta vértebra torácica; S4- comprimento da quarta estérnebra; VHS- *Vertebral Heart Score*; PLR- *Positive Likelihood Ratio*; NLR- *Negative Likelihood Ratio*.

Gráfico 7: Curva ROC dos vários Índices radiográficos na diferenciação entre gatos Normais e gatos com Doença Cardíaca direita ou com associação do coração direito



ROC- *Receiver Operating Characteristic*; Comp- Comprimento; Larg- Largura; C- Comprimento; L- Largura; T4- comprimento da quarta vértebra torácica; S4- comprimento da quarta estérnebra; VHS- *Vertebral Heart Score*.

3.4. Discussão

A amostra de gatos obtida neste estudo espelha bastante bem a realidade da DC felina atualmente, com uma clara prevalência de CMH, presente em 67% a 71% (um gato com diagnóstico ambíguo de CMH ou UCM) do total de 21 gatos contendo DC. Assim sendo, revela igualmente alguma concordância com a prevalência desta de aproximadamente 2/3, face à totalidade das CM felinas. Por outro lado, no conjunto de gatos com CMH, predominou o sexo masculino (71-73%, face a um possível diagnóstico de CMH ou UCM), tendo a análise etária revelado idade superior a 10 anos na grande maioria (11 gatos, 8 machos), somente havendo 3 a 4 gatos com idade igual ou inferior a 4 anos. Estes resultados apoiam estudos anteriores indicadores de maior probabilidade de diagnóstico de CMH em gatos machos idosos. Por fim, ainda de acordo com esses estudos, a amostra obtida revela também uma clara superioridade numérica de gatos sem raça definida dentro dos doentes com CMH (12 a 13 gatos). O sexo masculino surge também com maior prevalência na totalidade de gatos com DC face ao grupo de gatos normais. Isto poderá, em parte, dever-se à referida superioridade de casos com DC por CMH, a qual possui associação com o género masculino comprovada. (Riesen et al. 2007, Ettinger et al. 2017, Liew et al. 2017, Luis Fuentes et al. 2020, Santiago et al. 2020)

O grupo de gatos com DC revelou, portanto, maior número de casos contendo DC adquirida do miocárdio (14 CMH, 1 UCM ou CMH, 2 CMR ou UCM), comparativamente à valvular (9 casos contendo insuficiência tricúspide) ou secundária a outras causas (1 de DC secundária a miocardite, UCM, *burn-out*, 1 de DC secundária a fluidoterapia ou metabólica).

Esta casuística seria de esperar, tendo em conta a superioridade estatística deste tipo de DC em clínica de gatos, onde as CM estão entre as 10 causas mais comuns de morte nos gatos. Dentro deste grupo dos doentes, impõe-se ainda a DC esquerda, face à DC direita ou com envolvimento cardíaco direito. Tal, mais uma vez, deverá resultar de uma grande dominância das CM na doença cardíaca em gatos, onde, na esmagadora maioria de tipos fenotípicos predomina a afeção do coração esquerdo. Os gatos com DC esquerda, particularmente na CMH, poderão apresentar DAE concomitantemente, surgindo maioritariamente nos pacientes com hipertrofia ventricular esquerda moderada a grave, mais comum em casos avançados, que, nos estadios finais, gera, inclusivamente, dilatação ventricular associada a DAE grave, desenvolvendo-se ICC rapidamente. (Brizard et al. 2009, Biasato et al. 2015, Ettinger et al. 2017, Luis Fuentes et al. 2020)

Deste modo, e devido ao facto dos vários tipos de CM envolverem maioritariamente o coração esquerdo com possibilidade de DAE presente, à exceção da ARVC, um dos subgrupos criados para avaliação diagnóstica dos diferentes Índices radiográficos foi precisamente o grau de DAE, recorrendo à avaliação ecocardiográfica do AE mediante o rácio AE/Ao. Nesta amostra de gatos, apenas 10 dos 21 gatos com DC continha DAE simultaneamente. Adicionalmente, criou-se ainda outro grupo de gatos contendo DC com envolvimento direito, de modo a verificar a sua influência em cada um destes Índices radiográficos, dado que ainda existem poucos estudos focados no coração direito nesta espécie. Mais recentemente, Vosugh and Nazem (2019) realizaram uma avaliação da VCCa radiograficamente em gatos Domésticos *Shorthair* para diagnóstico de ICC direita, tendo concluído que esta análise pode não só ser usada no diagnóstico desta condição em cães, mas também nos gatos, tendo os Índices usados nessa investigação surgido aumentados nestes casos. Contudo, na presente investigação não foi possível medir claramente a VCCa nas imagens radiográficas adquiridas, pelo que não se usou esta medição, além do facto da sua avaliação possuir grande influência das fases dos ciclos respiratório e cardíaco. Por outro lado, um estudo ecocardiográfico do coração direito em gatos com CMH realizado por Visser et al. (2017), demonstrou que alguns destes possuem alterações de remodelação cardíacas do lado direito, sugerindo o seu envolvimento na patofisiologia desta CM e na gravidade do quadro clínico. Além destes aspetos, a criação deste grupo de DC direita, amparou-se também na ocorrência de maior sensibilidade radiográfica na deteção de hipertrofia ventricular direita, comparativamente com a do VE, o que, muito provavelmente, resulta da menor espessura da parede ventricular direita, oferecendo menor resistência às forças de carga e pressão que sofre no seguimento da DC. Deste modo, as alterações de remodelação cardíacas poderão mais rapidamente, e de forma mais evidente, ser notadas a nível do exame radiográfico, em comparação com o VE. Os gatos integrantes deste grupo perfizeram um total 9 casos, contendo valvulopatia tricúspide, dos quais, apenas 2 apresentavam DC direita

isolada, ou seja, sem DC esquerda concomitante. (Ferasin et al. 2003, Thrall 2013, Smith et al. 2015, Madron et al. 2016, Visser et al. 2017, Ettinger et al. 2017, Vosugh and Nazem 2019)

A avaliação radiográfica efetuou-se através da imagem obtida em decúbito lateral, tendo-se usado o mesmo na medida em que a grande maioria dos exames radiográficos em gatos neste Centro Hospitalar realizou-se com a projeção LL direita. Além do mais, esta projeção é favorecida, visto ser mais facilmente exequível, causando menos stress nos gatos, sendo recomendada face à DV/VD. (Litster and Buchanan 2000a, Guglielmini and Diana 2015)

A escolha dos Índices radiográficos cardíacos, além do VHS amplamente usado na avaliação cardíaca, baseou-se no uso de medições frequentemente realizadas na prática radiológica diária, nomeadamente a medição dos eixos longo e curto cardíacos. Além deste aspeto, Guglielmini et al. (2014) comprovaram existir um aumento generalizado do coração em gatos com DC, incluindo dos seus eixos. Isto reflete também a opção de aplicação da fórmula $C \times L$, colocando a hipótese do uso da área de um rectângulo, enquanto semelhante ao formato cardíaco. As estérnebras e vértebras torácicas (S4 e T4) foram usadas como forma de minimizar a variação intraespecífica entre gatos, existindo, segundo Litster and Buchanan (2000), uma correlação significativa entre o tamanho cardíaco e as vértebras torácicas 4 a 6, e as estérnebras 2 a 4, usando-se as mesmas como indicadores do tamanho corporal. Adicionalmente, estes ossos possuem menor afeção na imagem radiográfica, uma vez que sofrem menor deformação, e detêm uma posição mais centralizada face ao feixe radiográfico. Por fim, a quarta estérnebra não é afetada pelo facto de não se alcançar uma extensão correta da coluna, contrariamente ao que ocorre nas vértebras torácicas, as quais surgem curvadas caso o animal não esteja corretamente posicionado. Este aspeto também poderá ser considerado uma limitante do cálculo do VHS, o qual ainda detém a necessidade de dividir as vértebras torácicas em 10 segmentos iguais, perante as medições requeridas, sendo tal igualmente considerado um possível fator de erro acrescido. (Schober et al. 2007, Ghadiri et al. 2008, Litster and Buchanan 2000a, Guglielmini et al. 2014, Fucharoen et al. 2017)

Todos os Índices aplicados apresentaram valores médios superiores nos gatos doentes cardíacos, incluindo os respetivos subgrupos criados de DAE e DC direita, face aos normais. O mesmo não ocorreu com os gatos com DC sem DAE face aos normais, onde os Índices $C \times L/S4$; $C \times L/T4$; e $(C + L)/S4$ apresentaram médias inferiores às dos animais saudáveis. Isto indicia desde já alguma dificuldade subjacente em detetar os gatos doentes cardíacos sem aumento do AE, através do exame radiográfico.

O VHS médio obtido foi de 8v ($7,96 \pm 0,42v$) nos gatos saudáveis e de 8,9v ($8,9 \pm 1,01v$) nos gatos com DC, onde se determinaram valores de 8,1v naqueles sem DAE, e valores superiores a 9,4v para animais com DAE; e uma média de 9,5v para gatos com associação do lado cardíaco direito. A média de 8v nos gatos saudáveis encontra-se um pouco acima do expectável para a projeção LL, embora dentro do intervalo estabelecido por

Litster and Buchanan (2000), de 7,5v com um limite superior de 8,1v. Ghadiri et al. (2008), alcançaram uma média de 7,3v, e, Guglielmini et al. (2014), de 7,56v. Este aumento da média de VHS em gatos normais no presente estudo pode dever-se ao facto da amostra de gatos normais revelar-se mais envelhecida (idade média de 10,8 anos), o que, mediante Litster and Buchanan (2000), aparenta estar associado ao aumento do contacto esternal da silhueta cardíaca com a idade, o que, provavelmente, causa alterações na medição do eixo longo cardíaco, pois a terminação do mesmo na base cardíaca poderá situar-se mais ventral face aos gatos jovens. Assim, o eixo curto terá uma probabilidade inferior de vir a intersectar o limite ventral da VCCa, indo repercutir-se no valor final obtido do VHS. (Litster and Buchanan 2000a, Ghadiri et al. 2008, Guglielmini et al. 2014)

O VHS e o Comprimento revelaram diferença significativa ($P < 0,05$) entre os gatos doentes (média de 8,9v e 5,9 cm, respetivamente) e os saudáveis (média de 8v e 5,18 cm, respetivamente). Aprofundando estes dados, o Comprimento apenas manifestou significância estatística entre animais saudáveis comparativamente com gatos com DAE M a S (média de 6,3 cm), e com DC direita (média de 6,15 cm). A Largura e o VHS foram os únicos com diferença significativa estatisticamente ($P < 0,05$) entre gatos sem DAE (médias de 8,1v e 3,61 cm, respetivamente) face a gatos com DAE ligeira (médias de 9,4v e 4,28 cm, respetivamente). Estes últimos resultados estão em conformidade com o expectável aumento da largura e eixo curto cardíacos como resultado da DAE. (Thrall 2013)

O $C \times L$; $C \times L/S4$; $C \times L/T4$; $(C + L)/S4$ apresentaram significância estatística entre os grupos de gatos com DAE e DC direita, face aos gatos normais ($P < 0,05$ ou $P < 0,01$). No entanto, todos os Índices Radiográficos manifestaram $P < 0,05$ ou 0,01, exibindo-se como estatisticamente significativos na comparação de grupos com DC direita e gatos normais. Tal verificação poderá advir da anteriormente mencionada superioridade diagnóstica radiográfica na deteção de remodelação ventricular direita face à esquerda. (Thrall 2013, Smith et al. 2015)

Todos os Índices Cardíacos apresentaram uma correlação significativa ($P < 0,05$) com o rácio AE/Ao, espelhando a DAE. Os maiores valores de associação positiva entre estas duas variáveis obtiveram-se, por ordem decrescente de correlação, no $C \times L/S4$ (ρ de 0,57); $(C + L)/S4$ (ρ de 0,55); $C \times L$ (ρ de 0,52); VHS (ρ de 0,51). Estes valores indicam uma correlação classificada como *Fair* a *Moderada* com o rácio, segundo Akoglu (2018). Estudos anteriores do grau de DAE em gatos indicam a sua forte dependência da duração, gravidade e grau de disfunção ventricular presentes. Adicionalmente, a DAE é condicionada pelas condições de carga (de pressão e volume) a que o VE está sujeito, refletidas nas pressões de enchimento ventricular, consoante o fardo hemodinâmico suportado. Como tal, surge frequentemente associada a disfunção diastólica tipicamente observadas na CMH ou CMR (CM mais comumente observadas). A DAE aparece muito relacionada com o desenvolvimento de IC nos gatos, sendo a ecocardiografia o *gold standard* para a sua avaliação, possuindo

medições bastante específicas e sensíveis. (Abbott and MacLean 2006, Guglielmini and Diana 2015, Akoglu 2018)

Os resultados obtidos nesta investigação assemelharam-se aos de outros estudos, nos quais se obteve uma melhor capacidade diagnóstica radiográfica nos casos com DAE moderada a grave. Schober et al. (2007) avaliaram a capacidade do LA-VHS em determinar DAE, constatando que este possuía uma baixa sensibilidade, mas alta especificidade. Por outro lado, Guglielmini et al. (2014), identificaram que apenas o VHS em LL teve capacidade diagnóstica elevada na diferenciação de DAE M a S face aos gatos normais. Posteriormente, Schober et al. (2014) realizaram um estudo em gatos com IC esquerda, tendo verificado que a quase totalidade possuía DAE na ecocardiografia. Contudo, na radiografia, mediante o uso do índice LA-VHS na LL, mais de 50% dos casos com DAE não foram detetados (apenas 48% detetados na projeção LL), sendo que para uma DAE moderada a grave (diâmetro do AE > 20 mm) este Índice apresentou uma sensibilidade e especificidade de 60% e 70%, respetivamente, ou seja, havendo sinais radiográficos de DAE é expectável já haver uma DAE > 20 mm na maioria dos casos. Assim sendo, casos sem DAE ou com DAE ligeira aparentam ser muitas vezes subestimados com a radiografia. (Schober et al. 2007, Guglielmini et al. 2014, Schober et al. 2014, Guglielmini and Diana 2015)

O poder discriminatório dos Índices radiográficos revelou-se superior, na generalidade destes, na diferenciação dos gatos com DC associada a DAE face aos normais (AUC de 0,810 a 0,990), como esperado face aos estudos mencionados. Seguiu-se a distinção de DC com envolvimento do coração direito relativamente aos gatos normais (AUC de 0,750 a 0,844). Em penúltimo, segue-se o poder diagnóstico do grupo de gatos com DC comparativamente aos normais, com valores de AUC moderados na maioria (0,631 a 0,762). Por último, os Índices surgem com o menor poder diagnóstico na distinção do grupo de gatos com DC sem DAE concomitante perante os gatos normais, contendo o menor AUC (0,518 a 0,623). Deste modo, a radiografia constitui um método mais eficaz no diagnóstico de DC com DAE ou DC com associação do coração direito. Todos estes resultados realçam o exame radiográfico enquanto *gold standard* nos casos de dispneia felina. Neste caso, tratando-se de um diagnóstico cardíaco, associado a edema pulmonar cardiogénico ou derrame pleural, muito provavelmente existirá também DAE concomitante. Nestas situações, não havendo limitações de incapacidade em delinear os limites da silhueta cardíaca derivados da ICC, os Índices radiográficos facilmente detetam estes animais, graças à sua elevada aptidão diagnóstica face a DC com DAE. No caso de DC com envolvimento direito, a melhor capacidade de diagnóstico radiográfico, reforça a maior sensibilidade deste exame na deteção da remodelação do VD anteriormente mencionada. Adicionalmente, um estudo relacionou a disfunção do AE e o aumento do VD como tendo maior propensão para derrame pleural em gatos com DC

esquerda. (Akobeng 2007, Benigni et al. 2009, Johns et al. 2012, Sleeper et al. 2013, Smith and Dukes-McEwan 2012, Guglielmini et al. 2014)

A distinção radiográfica entre animais com DC e gatos normais teve maior poder diagnóstico usando o VHS (AUC de 0,762), detendo um poder discriminatório moderado para o efeito, tendo-se verificado valores *cutoff* de 8,2v e 8,5v, com sensibilidades de 71% e 62%, e especificidades de 70% e 90%, respetivamente. De destacar que o valor de 8,5v deteve um PLR superior de 6,2, comprovando uma maior capacidade de deteção específica de gatos com DC (aumento de 35% da probabilidade de doença). Guglielmini et al. (2014) obtiveram resultados semelhantes, tendo concluído que todos os Índices radiográficos aplicados no seu estudo apresentaram capacidade diagnóstica moderada na distinção entre gatos saudáveis e aqueles com DC esquerda com ou sem DAE, sendo o VHS em LL o melhor indicador, com *cutoff* de 7,9v (sensibilidade e especificidade de 86% e 82%, respetivamente). Fucharoen et al. (2017) determinaram ainda um *cutoff* para este Índice de 8,0v (63% sensibilidade, 77% especificidade). (McGee 2002, Guglielmini et al. 2014, Fucharoen et al. 2017)

Ainda na análise comparativa entre grupos com DC e o normal, outros Índices com maior poder diagnóstico, logo após o VHS, com AUC de 0,719, foram o C x L; C x L/T4; C x L/S4, cujos valores *cutoff* determinados correspondem a 19,6 cm²; 21,61 cm; 14,7 cm e 14,8 cm, com valores de sensibilidade de 71%, 62%, 67% e 62%, e especificidade de 60%, 100%, 80% e 90%, respetivamente. Fucharon et al. (2017) apresentam também estes Índices como os melhores na deteção de gatos doentes face aos saudáveis com capacidade moderada (AUC de 0,820 e 0,830), onde os *cutoff* estabelecidos foram de 16,45 cm² no C x L; 12,85 cm no C x L/S4, ambos com 82% de sensibilidade e 67% de especificidade. Contudo, no seu estudo, o VHS surge como o Índice que apresenta pior capacidade diagnóstica (baixa, com AUC de 0,690). Tal facto poderá advir de terem usado uma amostra superior de gatos (18 normais e 31 com DC), onde 65% continham CMH, e os restantes 35% outras doenças do coração esquerdo e um Insuficiência Tricúspide, apresentando ainda uma média de idades inferior (8,03 ± 5,03 anos). Estas diferenças, bem como o desconhecimento face ao estatuto de DAE, podem ser responsáveis por esta desigualdade de resultados, já que na atual investigação 10 dos 21 gatos com DC possuíam DAE. (Akobeng 2007, Guglielmini et al. 2014, Fucharoen et al. 2017)

A capacidade diagnóstica dos Índices Cardíacos registada relativa à distinção de DC sem DAE em comparação com o grupo de gatos normais, revelou-se a menor face aos restantes grupos de DC avaliados, revelando um poder discriminatório baixo (AUC <0,700). Em parte, seria de esperar esta menor aptidão diagnóstica sem DAE, já que as CM, onde a CMH e a CMR representam grande parte da amostra, podem ou não implicar aumento da câmara ventricular esquerda, podendo este ser subestimado ou dificultar o diagnóstico radiográfico. Ainda assim, os Índices que demonstraram maior aptidão neste sentido foram o

Comprimento (AUC de 0,623), onde se selecionou um *cutoff* de 5,34 cm (73% de sensibilidade e 60% de especificidade); e o C x L (AUC de 0,582), tendo-se elegido um *cutoff* de 19,6 cm² (56% de sensibilidade e 60% de especificidade). Mais uma vez, isto denota a maior precisão da radiografia na capacidade de detecção de animais com DAE associada à DC. No entanto, na DC sem DAE, o VHS ficou por detrás destes dois Índices radiográficos em termos de importância diagnóstica (AUC de 0,555). Como tal, o uso do VHS terá melhores resultados perante a existência de DAE. Assim sendo, se o VHS gerar dúvidas, e não sendo possível realizar uma ecocardiografia no momento, poderá compensar optar por usar, complementarmente, outro Índice, na tentativa de aumentar a sensibilidade diagnóstica, como o Comprimento ou C x L, com o Comprimento apresentando maior capacidade de rastreio (sensibilidade de 73%). Isto, especialmente nos estadios iniciais de DC onde os fenómenos de remodelação cardíacos não causem ou ainda não tenham gerado DAE, devido à falta de cronicidade ou gravidade insuficiente do estímulo danoso. (Akobeng 2007, Brizard et al. 2009, Guglielmini and Diana 2015)

Na avaliação de DC com DAE face a gatos normais, os Índices demonstraram o melhor poder diagnóstico, sendo este bom a muito bom. Neste caso, o VHS mostrou-se como o Índice mais preciso (AUC de 0,990), com valores *cutoff* determinados de 8,5v e 8,9v, com sensibilidades e especificidades de 100%-90%, e 90%-100%, respetivamente. Logo de seguida, com AUC de 0,910 surgem o C x L/S4 e o C x L/T4, cujos *cutoff* foram de 16,2 cm e 21,1 cm, ambos com sensibilidade de 90%, e especificidade de 100%, e 90%, respetivamente. Em terceiro lugar surge o (C + L)/T4, com AUC próximo do elevado (0,890), com *cutoff* de 6,5 (90% sensibilidade, 80% especificidade). No VHS, o *cutoff* de 8,5v possui um PLR de 10, o que faz com que haja um aumento probabilístico substancial de tratar-se de DC com DAE (>45%), ocorrendo algo semelhante para o valor 21,1 cm do C x L/T4, contendo um PLR de 9 (aumento da probabilidade de ser DC com DAE >40-45%). Portanto, com estes valores *cutoff* consegue-se um maior incremento de especificidade da radiografia. (McGee 2002)

Ainda relativamente ao VHS, observou-se para o mesmo valor *cutoff* de 8,5v, uma subida da sensibilidade do mesmo na detecção de gatos doentes com DAE, comparativamente à sinalização de gatos doentes cardíacos, ascendendo de 62% para 100% (especificidade mantida de 90%). Novamente, estes dados apontam para o VHS como um bom indicador do grau de DAE em gatos com DC esquerda. Estas ocorrências estão de acordo com Guglielmini et al. (2014), segundo o qual, o VHS muito provavelmente deverá estimar a dimensão do AE em gatos com DC esquerda. Isto poderá também derivar do posicionamento do AE em gatos, comparativamente ao cão, possuindo, bem como a aurícula, sobreposição com a silhueta cardíaca no geral, sendo difícil discerni-lo com facilidade. (Guglielmini et al. 2014)

A generalidade dos gatos com DC apresenta CM, em particular CMH, a qual dispõe de grande variedade fenotípica de padrões de hipertrofia ventricular (focal, difuso, simétrico,

assimétrico) passíveis de dificultar o diagnóstico radiográfico, na medida em que não garantem a existência de aumento detectável do VE. Lourenço (2016), num estudo retrospectivo concluiu existir, associado ao fenótipo de hipertrofia difusa (47,92% dos pacientes deste estudo), ou no que afeta somente a parede livre do VE (18,75%), uma maior correlação com DAE. Ambos fenótipos perfizeram um total de 65% dos gatos com CMH no estudo em causa. Como tal, visto haver uma maior representação destes fenótipos na CMH, possuindo os mesmos maior interdependência com DAE, seria expectável um maior poder de deteção destes tipos anatómicos de hipertrofia no exame radiográfico. (Brizard et al. 2009, Guglielmini et al. 2014, Guglielmini and Diana 2015, Lourenço 2016)

Por último, os Índices manifestaram uma capacidade diagnóstica moderada a boa na diferenciação de DC com associação do coração direito face aos gatos normais. Neste caso, com superioridade diagnóstica surgiram o $C \times L/T4$, $C \times L/S4$, e $(C + L)/S4$, alcançando AUC de 0,844, cujos *cutoff* foram de 20,2 cm, 16,2 cm e 6,7, respetivamente, os dois primeiros com sensibilidade de 78% e especificidade 100%, e o último com sensibilidade de 78% e especificidade de 80%. Adicionalmente, é de salientar o PLR, relativo ao último *cutoff* de 6,7, de 3,9, que indica um aumento da probabilidade de deteção de doença do Índice $(C + L)/S4$ (>25%), sobre os restantes 2 Índices com o mesmo AUC. (McGee 2002)

Em segundo lugar, surgiu o VHS (AUC de 0,833), com um *cutoff* de 9,1v (78% sensibilidade, 100% de especificidade). Todos estes valores apresentaram especificidades de 100%, demonstrando a grande acuidade diagnóstica do exame radiográfico na identificação de gatos com afeção do coração direito, muito provavelmente pelo motivo supracitado anatomopatológico do VD.

Neste estudo os gatos com DC com associação do coração direito apresentam regurgitação tricúspide. Esta Insuficiência Tricúspide está muitas vezes relacionada com a hipertensão pulmonar pós-capilar que se gera secundariamente à DC esquerda, maioritariamente a CMH, devido ao efeito do aumento da pressão do AE que se reflete a montante na vasculatura pulmonar. De facto, a hipertensão pulmonar felina resulta maioritariamente de DC associada ou não com ICC, devido ao aumento da pressão vascular e vasoconstricção reflexa reativa pulmonar, com remodelação vascular secundária, o que vai acentuando progressivamente a hipertensão pulmonar e, portanto, a regurgitação tricúspide. Esta relação justifica o facto dos gatos DC com associação do coração direito, possuírem simultaneamente CMH ou outra CM do coração esquerdo (7 dos 9 gatos com DC direita). O estudo ecocardiográfico do coração direito em gatos com CMH realizado por Visser et al. (2017), sublinha esta hipótese, pois alguns animais detinham, de facto, alterações de remodelação cardíacas do lado direito, propondo-se o seu envolvimento na patofisiologia desta CM e no quadro clínico experienciado. (Ettinger et al. 2017, Visser et al. 2017, Vezzosi and Schober 2019)

Este estudo apresentou algumas limitações, designadamente, o tamanho da amostra obtida, embora em parte motivado pelo requisito temporal máximo entre os exames radiográfico e ecocardiográfico. O fator intrínseco de tratar-se de uma análise retrospectiva também inviabilizou a possibilidade de padronizar procedimentos e delinear um protocolo para obtenção dos dados requeridos. Adicionalmente, as idades obtidas em ambos os grupos não seguem um padrão normalizado, havendo tendencialmente animais mais velhos nos grupos de gatos normais e com DC, com as potenciais alterações imagiológicas que isso acarreta (aumento do contacto esternal, gordura pericárdica) passíveis de causar ligeiras alterações do dimensionamento cardíaco (cardiomegália). Além destes aspetos, existem outros fatores que limitam a imagem radiográfica na avaliação cardíaca, adicionalmente à idade, como as fases do ciclo respiratório e cardíaco, obesidade ou atelectasia do lado oposto ao do decúbito, se o mesmo for prolongado (maior opacificação). Por outro lado, daria um valor acrescentado a este estudo a análise de variabilidade inter- e intra-observador, com vista a examinar a repetibilidade das medições efetuadas. Outra possível limitante prende-se com estudos anteriores que têm vindo a questionar a capacidade diagnóstica do rácio AE/Ao na avaliação da DAE na ecocardiografia, uma vez que gatos com dilatação da aurícula esquerda, podem não ter associado um aumento concomitante do AE. Como tal, o rácio é subestimado nestas situações. Um estudo recente revelou que a variabilidade fenotípica no gato faz-se notar nos parâmetros ecocardiográficos com maior relevo face à obesidade, em animais maiores ou nos menores, sendo preferível nestes uma abordagem alométrica, com especial relevância em gatos com CMH. No entanto, ainda existem poucos dados referentes à área bidimensional do AE em gatos, e o método ideal para determinação da sua dimensão no exame ecocardiográfico desta espécie (mediante o tipo de DC, variabilidade fenotípica do paciente) ainda não se encontra estabelecido. Assim sendo, tornou-se mais apropriado o uso do rácio AE/Ao neste sentido, visto muitos autores preferirem este método, e o mesmo ser capaz de proporcionar uma clara divisão entre graus de aumento do AE. (Schober et al. 2007, Guglielmini et al. 2014, Karsten et al. 2017)

4. Conclusão

A radiografia constitui o mecanismo de rastreio inicial da doença torácica, recomendando-se o seu uso para monitorização de DC, visto deter maior especificidade correlacionada positivamente com alterações de DAE e envolvimento do coração direito.

Consoante os resultados obtidos neste estudo, os Índices revelaram melhor poder diagnóstico, sendo este bom a muito bom, na deteção de DC com DAE. Deste modo, a radiografia constitui um instrumento mais eficaz no assinalamento de gatos com DAE associada, tendo-se destacado para o efeito o VHS (AUC de 0,990), com os valores *cutoff* de 8,5v com 100% sensibilidade, proposto para rastreio inicial (elimina os falsos negativos), e

8,9v com 100% de especificidade, garantindo a exclusão de falsos positivos (ambos com 90% de especificidade e sensibilidade, respetivamente).

Secundariamente, os Índices cardíacos revelaram melhor capacidade diagnóstica na deteção de DC com envolvimento direito, com ênfase dos Índices C x L/T4, com *cutoff* de 20,2 cm, e C + L/S4, com *cutoff* 6,7, contendo os melhores valores balanceados de sensibilidade e especificidade (78%-100% e 78%-80%, respetivamente).

Seguidamente, o exame radiográfico surge com valores maioritariamente moderados de aptidão diagnóstica na deteção de gatos doentes cardíacos, onde, mais uma vez, surge com maior aptidão o VHS (AUC de 0,762), com *cutoff* de 8,2v (71% de sensibilidade, 70% de especificidade).

Por fim, a radiografia revela-se com menor aptidão diagnóstica na discriminação de gatos com DC sem DAE, realçando-se para este propósito, embora com baixo poder discriminatório, o Comprimento (AUC de 0,623), com *cutoff* de 5,34 cm, com valores superiores de especificidade e sensibilidade balanceados (73%-60%), face aos restantes Índices cardíacos.

Deste modo, os novos Índices radiográficos possuem melhor capacidade diagnóstica face ao VHS, amplamente usado na prática clínica, na deteção de DC com envolvimento direito, e de DC sem DAE, embora esta última com aptidão diagnóstica baixa no geral. Como tal, numa abordagem inicial ao gato suspeito de DC, em adição ao VHS, ou caso o seu valor não indique uma forte suspeita de DC, os Índices radiográficos poderão ser aplicados, com os valores *cutoff* determinados, na tentativa de melhorar a informação diagnóstica obtida, tendo particular interesse numa fase inicial de DC, na qual não existe ainda DAE, ou na DC onde não chega a desenvolver-se esta alteração do AE, sempre considerando que muitos destes casos irão ainda assim passar despercebidos com a radiografia, devido à menor competência diagnóstica dos referidos Índices na ausência desta dilatação atrial.

Adicionalmente, em adição ao VHS, ao suplementar a análise imagiológica cardíaca com estes Índices, caso sejam superados os valores *cutoff* para DC com envolvimento direito cardíaco na radiografia (em especial 20,2 cm para C x L/T4; e 6,7 para C + L/S4), poderia obter-se uma indicação para realização de um exame ecocardiográfico mais detalhado do coração direito. Por outro lado, isto iria igualmente constituir um alerta para uma análise mais detalhada da imagem radiográfica no sentido de detetar alterações que se prendam com este envolvimento direito (análise do parênquima e vascularização pulmonar, da VCCa), pesquisando causas de DC direita, a qual pode ser primária, ou secundária a hipertensão pulmonar (por DC esquerda, doença no parênquima pulmonar).

A maior capacidade radiográfica de deteção de gatos com DAE é de extrema importância, já que, estudos anteriores revelaram um aumento do risco de ATE, ICC ou morte súbita, associado a esta alteração. Além do mais, a DAE encontra-se positivamente

relacionada com a idade, o que reveste a radiografia nos animais idosos de maior importância. (Payne et al. 2010, Payne et al. 2015)

No entanto, a ecocardiografia continua a ser o *gold standard* na confirmação e caracterização do tipo de DC felina, já que várias das CM felinas se caracterizam por uma hipertrofia ventricular ligeira ou até mesmo ausente, possivelmente subestimada em alguns gatos pela radiografia.

No futuro, seria interessante realizar um maior aprofundamento destes Índices cardíacos radiográficos, adicionando outras medições como da VCCa ou da aorta, e, se possível, obter uma evolução temporal dos mesmos com o progredir da DC, na tentativa de analisar o seu valor enquanto ferramenta de monitorização. Além disto, esta análise deveria involucrar uma amostra superior de gatos, com metodologias mais padronizadas, acrescida de uma avaliação de variabilidade intra- e inter-observador.

5. Bibliografia

Abbott JA, MacLean HN. 2006. Two-dimensional echocardiographic assessment of the feline left atrium. J Vet Intern Med. 20(1):111–119.

Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, Jepson RE, Papich M, Stepien RL, Syme HM. 2018. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. J Vet Intern Med. 32(6):1803–1822.

Akers RM, Denbow DM. 2013. 2nd Edition. Anatomy and Physiology of Domestic Animals. Iowa (IA): Wiley-Blackwell.

Akobeng AK. 2007. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. Acta Paediatr Int J Paediatr. 96(5):644–647. doi:10.1111/j.1651-2227.2006.00178.x.

Akoglu H. 2018. User's guide to correlation coefficients. Turkish J Emerg Med. 18(3):91–93.

Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L. 2006. Natriuretic peptides in heart failure. Rev Esp Cardiol Supl. 6(F):15F-26F.

Ames MK, Atkins CE, Pitt B. 2019. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. J Vet Intern Med. 33(2):363–382.

Anzai T. 2018. Inflammatory mechanisms of cardiovascular remodeling. Circ J. 82(3):629–635.

Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. 2016. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. Arq Bras Cardiol. 106(1):62–69.

Bédard C, Lanevski-Pietersma A, Dunn M. 2007. Evaluation of coagulation markers in the plasma of healthy cats and cats with asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy. Vet Clin Pathol. 36(2):167–172.

Benigni L, Morgan N, Lamb CR. 2009. Radiographic appearance of cardiogenic pulmonary oedema in 23 cats. *J Small Anim Pract.* 50(1):9–14.

Biasato I, Francescone L, La Rosa G, Tursi M. 2015. Anatomopathological staging of feline hypertrophic cardiomyopathy through quantitative evaluation based on morphometric and histopathological data. *Res Vet Sci.* 102:136–141.

van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, Böhm M, Borggrefe M, Brutsaert D, Coats AJS, de Boer RA, de Keulenaer GW, Filippatos GS, et al. 2017. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 19(11):1361–1378.

Borgeat K, Wright J, Garrod O, Payne JR, Fuentes VL. 2014. Arterial thromboembolism in 250 Cats in general practice: 2004-2012. *J Vet Intern Med.* 28(1):102–108.

Brizard D, Amberger C, Hartnack S, Doherr MG, Lombard C. 2009. Phenotypes and echocardiographic characteristics of a European population of domestic shorthair cats with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 151(11):529–538.

Broek AHMV DEN, Darke PGG. 1987. Cardiac measurements on thoracic radiographs of cats. *J Small Anim Pract.* 28(2):125–135.

Bujak M, Kweon HJ, Chatila K, Li N, Taffet G, Frangogiannis NG. 2008. Aging-Related Defects Are Associated With Adverse Cardiac Remodeling in a Mouse Model of Reperfused Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 51(14):1384–1392.

Burchfield JS, Xie M, Hill JA. 2013. Pathological ventricular remodeling: Mechanisms: Part 1 of 2. *Circulation.* 128(4):388–400.

Cesta MF, Baty CJ, Keene BW, Smoak IW, Malarkey DE. 2005. Pathology of end-stage remodeling in a family of cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Vet Pathol.* 42(4):458–467.

Christiansen LB, Prats C, Hyttel P, Koch J. 2015. Ultrastructural myocardial changes in seven cats with spontaneous hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Cardiol.* 17:S220–S232.

Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. 2000. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 35(3):569–582.

Côté E, Edwards NJ, Ettinger SJ, Fuentes VL, MacDonald KA, Scansen BA, David Sisson D, Abbott JA. 2015. Management of incidentally detected heart murmurs in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* 246(10):1076–1088.

Côte E, MacDonald KA, Meurs KM, Sleeper MM. 2011. *Feline Cardiology.* New Jersey (NJ): John Wiley & Sons, Inc.

Côté E, Manning AM, Emerson D, Laste NJ, Malakoff RL, Harpster NK. 2004. Assessment of the prevalence of heart murmurs in overtly healthy cats. *J Am Vet Med Assoc.* 225(3):384–388.

Cunningham JG, Klein BG. 2007. *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology.* 5th Edition. Missouri (MO): Saunders.

Divakaran V, Mann DL. 2008. The emerging role of micrnas in cardiac remodeling and heart failure. *Circ Res.* 103(10):1072–1083.

Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E 2017. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th Edition. Missouri (MO): Elsevier.

Ferasin L. 2009. Feline myocardial disease 1: Classification, pathophysiology and clinical presentation. *J Feline Med Surg.* 11(1):3–13.

Ferasin L, Sturgess CP, Cannon MJ, Caney SMA, Gruffydd-Jones TJ, Wotton PR. 2003. Feline idiopathic cardiomyopathy: A retrospective study of 106 cats (1994-2001). *J Feline Med Surg.* 5(3):151–159.

Ferrara R, Mastroiilli F, Pasanisi G, Censi S, D'aiello N, Fucili A, Valgimigli M, Ferrari R. 2002. Neurohormonal modulation in chronic heart failure. *Eur Hear J Suppl.* 4(suppl_D):D3–D11.

Fonfara S, Hetzel U, Hahn S, Kipar A. 2015. Age- and gender-dependent myocardial transcription patterns of cytokines and extracellular matrix remodelling enzymes in cats with non-cardiac diseases. *Exp Gerontol.* 72:117–123.

Fox PR, Oyama MA, Reynolds C, Rush JE, DeFrancesco TC, Keene BW, Atkins CE, MacDonald KA, Schober KE, Bonagura JD, et al. 2009. Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. *J Vet Cardiol.* 11(SUPPL. 1):S51–S61.

Freeman LM, McMichael MA, De Laforcade AM, Rozanski EA, Brown DJ, Rush JE. 2003. Indirect determination of nitric oxide in cats with cardiomyopathy and arterial thromboembolism. *J Vet Emerg Crit Care.* 13(2):71–76.

Fucharoen P, Pankham W, Thong-In S, Juengthanasomboon S, Surachetpong SD. 2017. New methods to differentiate cardiac and non-cardiac disease cats from thoracic radiographs. *Thai J Vet Med.* 47(2):199–205.

Fuentes VL, Johnson LR, Dennis S. 2010. *BSAVA Manual of Canine and Feline Respiratory Medicine*. 2ª edição. Massachusetts (MA): British Small Animal Veterinary Association.

Funck RC, Wilke A, Rupp H, Brilla CG. 1997. Regulation and role of myocardial collagen matrix remodeling in hypertensive heart disease. *Adv Exp Med Biol.* 432:35–44.

Ghadiri A, Avizeh R, Rasekh A, Yadegari A. 2008. Radiographic measurement of vertebral heart size in healthy stray cats. *J Feline Med Surg.* 10(1):61–65.

Gibb AA, Hill BG. 2018. Metabolic coordination of physiological and pathological cardiac remodeling. *Circ Res.* 123(1):107–128.

Giordano FJ. 2005. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest.* 115(3):500–508.

Gjesdal O, Bluemke DA, Lima JA. 2011. Cardiac remodeling at the population level-risk factors, screening, and outcomes. *Nat Rev Cardiol.* 8(12):673–685.

Gordan R, Gwathmey JK, Xie L-H. 2015. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol.* 7(4):204.

Guglielmini C, Baron Toaldo M, Poser H, Mencioti G, Cipone M, Cordella A, Contiero B, Diana A. 2014. Diagnostic accuracy of the vertebral heart score and other radiographic indices in the detection of cardiac enlargement in cats with different cardiac disorders. *J Feline Med Surg.* 16(10):812–825.

Guglielmini C, Diana A. 2015. Thoracic radiography in the cat: Identification of cardiomegaly and congestive heart failure. *J Vet Cardiol.* 17:S87–S101.

Hadian M, Corcoran BM, Han RI, Grossmann JG, Bradshaw JP. 2007. Collagen organization in canine myxomatous mitral valve disease: An X-ray diffraction study. *Biophys J.* 93(7):2472–2476.

Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, Milting H, Gao F, Kassner A, Gillijns H, Herijgers P, Flameng W, Carmeliet P, et al. 2005. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation.* 112(8):1136–1144.

Israeli-Rosenberg S, Manso AM, Okada H, Ross RS. 2014. Integrins and integrin-associated proteins in the cardiac myocyte. *Circ Res.* 114(3):572–586.

Johns SM, Nelson OL, Gay JM. 2012. Left Atrial Function in Cats with Left-Sided Cardiac Disease and Pleural Effusion or Pulmonary Edema. *J Vet Intern Med.* 26(5):1134–1139.

Junqueira LCU, Carneiro J. 2013. *Histologia Básica: Texto e Atlas.* 13ª Edição. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara.

Kalra PR, Clague JR, Bolger AP, Anker SD, Poole-Wilson PA, Struthers AD, Coats AJ. 2003. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure. *Circulation.* 107(4):571–573.

Karsten S, Stephanie S, Vedat Y. 2017. Reference intervals and allometric scaling of two-dimensional echocardiographic measurements in 150 healthy cats. *J Vet Med Sci.* 79(11):1764–1771.

Katz TL, Mattos CFG, Kowatsch I, Vieira MLC. 2010. *Rev bras ecocardiogr imagem Cardiovasc.* 23(4):95–100.

Kitz S, Fonfara S, Hahn S, Hetzel U, Kipar A. 2019. Feline Hypertrophic Cardiomyopathy: The Consequence of Cardiomyocyte-Initiated and Macrophage-Driven Remodeling Processes? *Vet Pathol.* 56(4):565–575.

König H, Liebich H. 2014. *Anatomia dos Animais Domésticos: Texto e Atlas Colorido.* Porto Alegre (RS): Artmed.

Liew A, Vassiliou V, Cooper R, Raphael C. 2017. Hypertrophic Cardiomyopathy—Past, Present and Future. *J Clin Med.* 6(12):118.

Litster AL, Buchanan JW. 2000a. Vertebral scale system to measure heart size in radiographs of cats. *J Am Vet Med Assoc.* 216(2):210–214.

Litster AL, Buchanan JW. 2000b. Radiographic and echocardiographic measurement of the heart in obese cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 41(4):320–325.

Losonsky JM, Coulter DB, Denovellis R. 1985. Influence of Cardiac Cycle on the Radiographic Appearance of the Feline Heart. *Vet Radiol*. 26(2):63–69.

Lourenço AMP. 2016. Associação entre a apresentação fenotípica e os indicadores de prognóstico em gatos com Cardiomiopatia Hipertrófica. (dissertação de mestrado). Lisboa: FMV- Universidade de Lisboa

Luis Fuentes V, Abbott J, Chetboul V, Côté E, Fox PR, Häggström J, Kittleson MD, Schober K, Stern JA. 2020. ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. *J Vet Intern Med*. 34(3):1062–1077.

Luis Fuentes V, Wilkie LJ. 2017. Asymptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis and Therapy. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract*. 47(5):1041–1054.

MacDonald KA, Kittleson MD, Reed T, Larson R, Kass P, Wisner ER. 2005. Quantification of left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging compared with echocardiography in domestic cats. *Vet Radiol Ultrasound*. 46(3):192–199.

Machen MC, Oyama MA, Gordon SG, Rush JE, Achen SE, Stepien RL, Fox PR, Saunders AB, Cunningham SM, Lee PM, et al. 2014. Multi-centered investigation of a point-of-care NT-proBNP ELISA assay to detect moderate to severe occult (pre-clinical) feline heart disease in cats referred for cardiac evaluation. *J Vet Cardiol*. 16(4):245–255.

Madron E, Chetboul V, Bussadori C. 2016. *Clinical Echocardiography of the Dog and Cat*. Missouri (MO): Elsevier, Inc.

Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. 2006. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functio. *Circulation*. 113(14):1807–1816.

McGee S. 2002. Simplifying likelihood ratios. *J Gen Intern Med*. 17(8):647–650.

Meurs KM, Norgard MM, Ederer MM, Hendrix KP, Kittleson MD. 2007. A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics*. 90(2):261–264.

Meurs KM, Sanchez X, David RM, Bowles NE, Towbin JA, Reiser PJ, Kittleson JA, Munro MJ, Dryburgh K, MacDonald KA, et al. 2005. A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*. 14(23):3587–3593.

Miner EC, Miller WL. 2006. A look between the cardiomyocytes: The extracellular matrix in heart failure. *Mayo Clin Proc*. 81(1):71–76.

Miyagawa Y, Machida N, Toda N, Tominaga Y, Takemura N. 2016. Comparison of the effects of long-term pimobendan and benazepril administration in normal cats. *J Vet Med Sci*. 78(7):1099–1106.

Mochel JP, Peyrou M, Fink M, Strehlau G, Mohamed R, Giraudel JM, Ploeger B, Danhof M. 2013. Capturing the dynamics of systemic Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) peptides heightens the understanding of the effect of benazepril in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 36(2):174–180.

Nishida K, Otsu K. 2016. Autophagy during cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 95:11–18.

Oura TJ, Young AN, Keene BW, Robertson ID, Jennings DE, Thrall DE. 2015. A valentine-shaped cardiac silhouette in feline thoracic radiographs is primarily due to left atrial enlargement. *Vet Radiol Ultrasound.* 56(3):245–250.

Paige CE, Abbott JA, Elvinger F, Pyle RL. 2009. Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. *J Am Vet Med Assoc.* 234(11):1398–1403.

Payne JR, Brodbelt DC, Fuentes VL. 2015. Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). *J Cardiol. Suppl* 1:S244-57.

Payne J, Luis Fuentes V, Boswood A, Connolly D, Koffas H, Brodbelt D. 2010. Population characteristics and survival in 127 referred cats with hypertrophic cardiomyopathy (1997 to 2005). *J Small Anim Pract.* 51(10):540–547.

Prošek R, Sisson DD, Oyama MA, Biondo AW, Solter PF. 2004. Measurements of plasma endothelin immunoreactivity in healthy cats and cats with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 18(6):826–830.

Riesen SC, Kovacevic A, Lombard CW, Amberger C. 2007. Prevalence of heart disease in symptomatic cats: an overview from 1998 to 2005 - *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* - Volume 149, Number 2/February 2007 - Verlag Hans Huber. :65–71.

Santiago SL, Freeman LM, Rush JE. 2020. Cardiac cachexia in cats with congestive heart failure: Prevalence and clinical, laboratory, and survival findings. *J Vet Intern Med.* 34(1):35–44.

Scansen BA, Schneider M, Bonagura JD. 2015. Sequential segmental classification of feline congenital heart disease. *J Vet Cardiol.* 17:S10–S52.

Schober KE, Maerz I, Ludewig E, Stern JA. 2007. Diagnostic accuracy of electrocardiography and thoracic radiography in the assessment of left atrial size in cats: Comparison with transthoracic 2-dimensional echocardiography. *J Vet Intern Med.* 21(4):709–718.

Schober KE, Wetli E, Drost WT. 2014. Radiographic and echocardiographic assessment of left atrial size in 100 cats with acute left-sided congestive heart failure. *Vet Radiol Ultrasound.* 55(4):359–367.

Schrope DP. 2013. Atrioventricular septal defects: Natural history, echocardiographic, electrocardiographic, and radiographic findings in 26 cats. *J Vet Cardiol.* 15(4):233–242.

Silva AC, Muzzi RAL, Oberlender G, Nogueira RB, Muzzi LAL. 2013. Feline hypertrophic cardiomyopathy: An echocardiographic approach. *Arch Med Vet.* 45(1):1–6.

Sleeper MM, Roland R, Drobatz KJ. 2013. Use of the vertebral heart scale for differentiation of cardiac and noncardiac causes of respiratory distress in cats: 67 cases (2002-2003). *J Am Vet Med Assoc.* 242(3):366–371.

Smith S, Dukes-McEwan J. 2012. Clinical signs and left atrial size in cats with cardiovascular disease in general practice. *J Small Anim Pract.* 53(1):27–33.

Smith F, Tilley L, Oyama M, Sleeper M. 2015. Manual of Canine and Feline Cardiology. Fifth Edition. Missouri (MO): Saunders.

Spinale FG, Janicki JS, Zile MR. 2013. Membrane-associated matrix proteolysis and heart failure. *Circ Res.* 112(1):195–208.

Thrall DE. 2013. Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology. Sixth Edition. Missouri (MO): Saunders.

Tidholm A, Ljungvall I, Michal J, Häggström J, Höglund K. 2015. Congenital heart defects in cats: A retrospective study of 162 cats (1996-2013). *J Vet Cardiol.* 17:S215–S219.

Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, Camargo LL, Anagnostopoulou A, Arner A, Montezano AC. 2018. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovasc Res.* 114(4):529–539.

Vezzosi T, Schober KE. 2019. Doppler-derived echocardiographic evidence of pulmonary hypertension in cats with left-sided congestive heart failure. *J Vet Cardiol.* 23(September 2017):58–68.

Victoria FSD. 2019. Investigação sobre a contribuição do SNAP® ProBNP Test como ferramenta de diagnóstico na Cardiomiopatia Hipertrófica Felina. (dissertação de mestrado). Lisboa: FMV- Universidade de Lisboa

Visser LC, Sloan CQ, Stern JA. 2017. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Size and Function in Cats With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 31(3):668–677.

Vosugh D, Nazem MN. 2019. Radiological evaluation of caudal vena cava in domestic shorthair cats with regard to right heart failure diagnosis. *Bulg J Vet Med.* 22(2):220–226.

Ware WA 2007. Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine. London: Mason Publishing Ltd.

Winter MD, Giglio RF, Berry CR, Reese DJ, Maisenbacher HW, Hernandez JA. 2015. Associations between ‘valentine’ heart shape, atrial enlargement and cardiomyopathy in cats. *J Feline Med Surg.* 17(6):447–452.

Wong HK, Cheung TT, Cheung BMY. 2012. Adrenomedullin and cardiovascular diseases. *JRSM Cardiovasc Dis.* 1(5):1–7.

Zhang DY, Anderson AS. 2014. The Sympathetic Nervous System and Heart Failure. *Cardiol Clin.* 32(1):33–45.

6. Anexos

6.1. Anexo 1 – Caracterização da Amostra de gatos obtida

<i>Nome</i>	<i>Idade</i>	<i>Peso</i>	<i>Raça</i>	<i>Sexo</i>	<i>Grupo</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tipo de DC</i>	<i>AE/Ao</i>	<i>DAE</i>
<i>Zé</i>	3	4,9	Indefinida	M	DC	CM 2ª UCM/CMH	DC esq.	2,54	S
<i>Inês</i>	11	3	Persa	F	N			1,25	N
<i>Didi</i>	4	3,89	Persa	F	DC	CMH	DC esq.	1,22	N
<i>Ruca</i>	13	6	Indefinida	M	DC	CMH	DC esq.	2,46	S
<i>Zara</i>	18	6,5	Chartreux	F	DC	CMH + Insuf. Tricúspide	DC esq. + dta.	2,11	S
<i>Tuxa</i>	13	3,42	Indefinida	F	DC	CMH	DC esq.	1,17	N
<i>Fluffy</i>	11	4,7	Persa	M	N			1,16	N
<i>Kiko</i>	0,5	4,1	Indefinida	M	N			1,28	N
<i>Pardo</i>	21	1,2	Indefinida	M	DC	CMH + Insuf. Tricúspide	DC esq. + dta.	1,15	N
<i>Tomé</i>	1	4,9	Indefinida	M	DC	CMH	DC esq.	1,45	N
<i>Sem Nome</i>	0,5	1,25	Indefinida	F	DC	DC 2ª fluidos ou metabólica	DC esq.	1,63	L
<i>Oreo</i>	0,5	1,9	Indefinida	M	DC	2ª a miocardite, UCM ou burn-out CM	DC esq. + dta.	1,69	L
<i>Sissi</i>	15	6,1	Indefinida	F	N			1,35	N
<i>Sushi</i>	6	8,5	Indefinida	M	N			1,31	N
<i>Alice</i>	10	2,6	Indefinida	F	DC	Insuf. Tricúspide 2ª a doença pulmonar	DC dta.	1,29	N
<i>Bill</i>	12	4	Indefinida	M	DC	CMH	DC esq.	1,39	N
<i>Fred</i>	14	5,84	Indefinida	M	DC	CMR/ UCM + Insuf. Triscúspide	DC esq. + dta.	1,7	L
<i>Garfield Manuel</i>	13	2,7	Indefinida	M	DC	CMH	DC esq.	1,2	N
<i>Isa</i>	14	3,5	Indefinida	F	DC	UCM/RCM	Dc esq. + dta.	2	S
<i>Kitty</i>	15	5,3	Indefinida	F	N			1,2	N
<i>Miffy</i>	2	5,4	British Shorthair	F	N			1,5	N
<i>Negrito</i>	15	3,7	Indefinida	M	DC	CMH + Insuf. Tricúspide	DC esq. + dta.	1,86	M
<i>Nico</i>	15	2,6	Indefinida	M	DC	CMH com hiperT4	DC esq.	1,38	N
<i>Niky</i>	14	3	Persa	M	DC	CMH	DC esq.	1,65	L
<i>Malu</i>	16	4,3	Indefinida	F	DC	Insuf. Tricúspide (valv. crónica)	DC dta.	1,28	N

<i>Rio</i>	1	6	Indefinida	M	N				1,45	N
<i>Sultão</i>	16	4,7	Indefinida	M	DC	CMH + Insuf. Tricúspide	DC esq. + dta.		1,6	L
<i>Woody</i>	19	3,56	Indefinida	M	DC	CMH	DC esq.		1,41	N
<i>Mescla</i>	11	4	Indefinida	F	DC	CMH	DC esq.		1,42	N
<i>Red</i>	11	4,5	Indefinida	M	N				1,3	N
<i>Bambu</i>	9	4	Indefinida	F	N				1,2	N

6.2. Anexo 2 - Medições Radiográficas efetuadas

Nome	Comprimento (v)	Comprimento (cm)	Largura (v)	Largura (cm)	S4 (cm)	T4 (cm)	VHS	C x L	C x L/S4	C x L/T4	(C+L)/ S4
<i>Zé</i>	5,5	6,68	3,5	4,17	1,52	1,14	9	27,85 6	18,326	24,43 5	7,138
<i>Inês</i>	4,9	4,95	3,5	3,42	1,42	0,90 4	8,4	16,92 9	11,922	18,72 7	5,894
<i>Didi</i>	5,1	5,37	4	4,13	1,41	0,94	9,1	22,17 8	15,729	23,59 4	6,738
<i>Ruca</i>	5,5	6,32	4,1	4,81	1,7	1,13	9,6	30,39 9	17,882	26,90 2	6,547
<i>Zara</i>	5,7	6,06	4,7	4,92	1,51	1	10,4	29,81 5	19,745	29,81 5	7,272
<i>Tuxa</i>	4,5	4,91	4	3,38	1,49	1,03	8,5	16,59 6	11,138	16,11 2	5,564
<i>Fluffy</i>	4,3	4,74	3,8	3,9	1,35	0,94 7	8,1	18,48 6	13,693	19,52 1	6,4
<i>Kiko</i>	4,9	3,35	3,2	5,26	1,35	1	8,1	17,62 1	13,053	17,62 1	6,378
<i>Pardo</i>	4,2	4,99	3,1	3,61	1,41	1,03	7,3	18,01 4	12,776	17,48 9	6,099
<i>Tomé</i>	4,8	5,64	3,5	4,06	1,53	1,05	8,3	22,89 8	14,966	21,80 8	6,34
<i>Sem Nome</i>	5	4,31	3,6	3,05	1,16	0,79 5	8,6	13,14 6	11,332	16,53 5	6,345
<i>Oreo</i>	5,5	5,19	4,3	3,98	1,24	0,9	9,8	20,65 6	16,658	22,95 1	7,395
<i>Sissi</i>	5,2	5,87	3,2	3,64	1,53	0,99 8	8,4	21,36 7	13,965	21,41	6,216
<i>Sushi</i>	4,5	5,84	3,1	3,83	1,52	1,18	7,6	22,36 7	14,715	18,95 5	6,362
<i>Alice</i>	4,8	5,2	3,2	3,39	1,44	1,01	8	17,62 8	12,242	17,45 3	5,965

<i>Bill</i>	4,5	5,39	2,9	3,42	1,54	1,09	7,4	18,43 4	11,97	16,91 2	5,721
<i>Fred</i>	5,2	6,28	4,2	5,16	1,54	0,98 6	9,4	32,40 5	21,042	32,86 5	7,429
<i>Garfield Manuel</i>	4,5	5,57	3,1	3,82	1,45	1,15	7,6	21,27 7	14,674	18,50 2	6,476
<i>Isa</i>	5	5,35	4,5	4,67	1,45	0,98 5	9,5	24,98 5	17,231	25,36 5	6,910
<i>Kitty</i>	5,4	5,94	3,3	3,57	1,6	1,02	8,7	21,20 6	13,254	20,79	5,944
<i>Miffy</i>	4,5	5,2	3	3,41	1,21	1,04	7,5	17,73 2	14,655	17,05	7,116
<i>Negrito</i>	5,6	7,07	4	4,88	1,54	1,21	9,6	34,50 2	22,404	28,51 3	7,76
<i>Nico</i>	4,6	5,67	3	3,49	1,5	1,15	7,6	19,78 8	13,192	17,20 7	6,107
<i>Niky</i>	5,2	6,26	3,9	4,52	1,57	1,08	9,1	28,29 5	18,022	26,19 9	6,866
<i>Malu</i>	6	8,29	5	6,92	1,7	1,26	11	57,36 7	33,745	45,52 9	8,947
<i>Rio</i>	4,5	5,53	3	3,5	1,52	1,15	7,5	19,35 5	12,734	16,83 0	5,941
<i>Sultão</i>	6	6,95	4,2	4,71	1,36	0,98 4	10,2	32,73 5	24,07	33,26 7	8,574
<i>Woody</i>	5	6,14	3,2	3,98	1,44	1,11	8,2	24,43 7	16,970	22,01 6	7,028
<i>Mescla</i>	5	5,5	3,1	3,3	1,45	0,97 9	8,1	18,15	12,517	18,53 9	6,069
<i>Red</i>	4,3	5,11	3,5	3,97	1,29	1,06	7,8	20,28 7	15,726	19,13 8	7,039
<i>Bambu</i>	4,5	5,31	3	3,53	1,66	1,17	7,5	18,74 4	11,292	16,02 1	5,325